



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 8592

BUENOS AIRES, 26 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002187-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ANGIOMAX / BIVALIRUDINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, BIVALIRUDINA 250 mg, aprobada por Certificado N° 50.718.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

GP
ESV
H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 8592

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ANGIOMAX / BIVALIRUDINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, BIVALIRUDINA 250 mg, aprobada por Certificado N° 50.718 y Disposición N° 1353/03 propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 2, 24 y 46, para los rótulos, de fojas 3 a 18, 25 a 40 y 47 a 62, para los

CP
ESV
H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 8592

prospectos y de fojas 19 a 23, 41 a 45 y 63 a 67, para la información para el paciente.

ARTICULO 2°. - Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1353/03, la información para el paciente autorizada por las fojas 19 a 23, de las aprobadas en el artículo anterior, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1353/03 los rótulos autorizados por las fojas 2 y los prospectos autorizados por las fojas 3 a 18, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.718 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información

SP
ESV
H



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8592

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

U

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002187-17-5

DISPOSICIÓN N° 8592

Jfs


Dr. CARLOS CHIAL
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Q

ESV



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8592** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.718 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ANGIOMAX / BIVALIRUDINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, BIVALIRUDINA 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1353/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011750-02-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1353/03 (rótulos) Anexo de Disposición N° 7149/06 (prospectos) Información para el paciente: -----	Rótulos de fs. 2, 24 y 46, corresponde desglosar fs. 2. Prospectos de fs. 3 a 18, 25 a 40 y 47 a 62, corresponde desglosar de fs. 3 a 18. Información para el paciente de fs. 19 a 23, 41 a 45 y 63 a 67, corresponde desglosar de fs. 19 a 23.-

Handwritten initials and marks: "ESV" and a signature.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.718 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**26 JUL. 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-002187-17-5

DISPOSICIÓN Nº **8592**

Jfs

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV

ORIGINAL

REC. 19

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

8592
26 JUL. 2017

Angiomax
Bivalirudina 250 mg
Inyectable
Uso intravenoso exclusivo

EXPENDIO BAJO RECETA

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

1. QUÉ ES ANGIOMAX Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ANGIOMAX
3. CÓMO USAR ANGIOMAX
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE ANGIOMAX
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES ANGIOMAX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Angiomax se usa para tratar pacientes que se someten a un procedimiento para desobstruir las arterias en el corazón (angioplastia y / o intervención coronaria percutánea).

Angiomax se puede utilizar para pacientes con intervención coronaria percutánea (ICP), o en pacientes con o en riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH o STTIH) que se someten a una ICP. TIH es un tipo de reacción alérgica que causa una caída en las plaquetas de la sangre que también puede conducir a coágulos sanguíneos graves cuando se conoce como STTIH (trombocitopenia inducida por heparina y síndrome de trombosis).

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ANGIOMAX

No use Angiomax en los siguientes casos

- Si sabe que es alérgico (hipersensible) a Bivalirudina o a cualquiera de los demás componentes de **Angiomax**.
- Si experimenta hemorragia significativa (mayor).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar **Angiomax**

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYSYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ESV

ORIGINAL

20
8592

- Si se produce hemorragia (en caso de hemorragia, se suspenderá el tratamiento con **Angiomax**).
- Durante el tratamiento, el médico lo vigilará por si hubiera signos de hemorragia.
- 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 gamma).

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

Angiomax puede afectar los resultados de los análisis de sangre que indican el efecto de los anticoagulantes orales, por ejemplo la razón internacional normalizada (RIN).

Si está tomando warfarina, su médico puede hacer algunos análisis de sangre (de coagulación) después de su tratamiento con **Angiomax**.

Niños y adolescentes

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

Uso de Angiomax con otros medicamentos

Informe a su médico si:

- está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera utilizar otros medicamentos.
- está tomando medicamentos que evitan la formación de coágulos en la sangre (anticoagulantes o antitrombóticos, por ej., warfarina, heparina, trombolíticos, o inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa [IGP]).

Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, como las hemorragias, si se administran al mismo tiempo que **Angiomax**.

Embarazo y lactancia

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

No debe utilizarse **Angiomax** 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 **Angiomax** es adecuado en su caso.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Se sabe que los efectos de este medicamento son a corto plazo. **Angiomax** sólo se administra cuando el paciente está en el hospital. Por lo tanto, es improbable que afecte a su capacidad de conducir o usar maquinarias.

3. CÓMO USAR ANGIOMAX

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

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

Angiomax es sólo para inyección directa (en bolo) en una vena, seguido de una perfusión por la misma vía (solución a goteo). Se administra y supervisa por un médico o enfermera experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades del corazón.

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

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.

ESV
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. FRANGIUK
FARMACÉUTICA
Mo. 11 032

Juan
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

2

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

FOLIO
21

8592

Si usa más Angiomax del que debe

Su médico decidirá cómo tratarle, y esto incluye cuándo suspender el medicamento y monitorizarle por si presentara 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 proceda de la siguiente forma:

- 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 **Angiomax** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) es la hemorragia mayor, que podría producirse en cualquier parte del cuerpo (por ej. estómago o en el resto del 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, dolor de espalda, los hematomas de la piel, dolor de cabeza, expectorar sangre, orinar 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 **Angiomax** en combinación con otros anticoagulantes o antitrombóticos (ver "Uso de Angiomax con otros medicamentos").

Otros eventos adversos graves son:

- Hemorragia y hematoma en el lugar de inyección (después de un tratamiento por ICP) que pueden ser dolorosos. Con escasa frecuencia (puede afectar a 1 de cada 1000 personas) esto puede necesitar la reparación quirúrgica del vaso sanguíneo en la ingle (fistula, pseudoaneurisma). Con poca frecuencia (puede afectar a 1 de cada 100 personas) puede disminuir el recuento plaquetario, lo cual puede empeorar la hemorragia o provocar hemorragias en las encías, las cuales no suelen ser 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 picazón, enrojecimiento de la piel, erupción o pequeños bultos en la piel. Ocasionalmente, las reacciones pueden ser más graves con picazón 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 puede ocurrir en la arteria coronaria (coágulo de sangre en las arterias del corazón) o dentro de un stent coronario (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).

También puede padecer alguno de los siguientes efectos adversos (potencialmente menos graves):

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

- Hemorragia menor.

ESV
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA MAHRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

3

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

22

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

8592

- Anemia (bajo recuento de glóbulos).
- Hematoma (moretón).

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 de la RIN en los análisis de control de pacientes tratados con anticoagulantes orales (ver "Uso de Angiomax con otros medicamentos").
- Dolor en el pecho.
- Frecuencia cardíaca lenta / frecuencia cardíaca rápida o latido irregular el cual debe ser evaluado por un especialista.
- Dificultad respiratoria.
- Lesión de reperfusión (reflujo lento o inexistente): circulación deficiente en las arterias cardíacas tras su reapertura.

Esta no es una lista completa de efectos adversos. Para cualquier efecto inesperado mientras toma **Angiomax**, contacte con su médico.

5. CONSERVACIÓN DE ANGIOMAX

Dado que **Angiomax** 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 vencimiento que aparece en el envase.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Una vez reconstituido debe conservarse refrigerado a temperatura entre 2 ° y 8 °C, por no más de 24 horas.

CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Angiomax

El principio activo es Bivalirudina. Cada frasco ampolla contiene 250 mg de Bivalirudina. Los demás componentes son Manitol e Hidróxido de Sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Angiomax es un polvo color blanco a blanco amarillento; cuando se reconstituye la solución es transparente u opalescente, incolora a ligeramente amarillenta.

Angiomax está disponible en envases que contienen 1, 3, 5, y 10 frascos-ampolla.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ANGIOMAX DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50.718.

Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

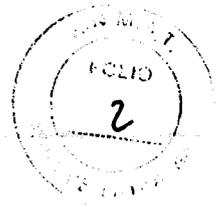
ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HAYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO

8592

Angiomax
Bivalirudina 250 mg
Inyectable
Uso intravenoso exclusivo

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Bivalirudina 250 mg. Excipientes: Manitol; Hidróxido de Sodio.

Contenido: envase conteniendo 1 frasco -ampolla.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Una vez reconstituido debe conservarse refrigerado a temperatura entre 2 ° y 8 °C, por no más de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50.718.

Lugar de procedencia: Italia

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado y lugar de acondicionamiento primario: Patheon Italia S.P.A. Viale G.B. Stucchi, 110 Monza, Italia.

Lugar de acondicionamiento secundario: Laboratorios Bagó S.A.

Importado y comercializado por:

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

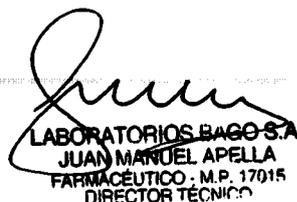
www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

NOTA: Los envases conteniendo 3, 5 y 10 frascos-ampolla, llevarán el mismo texto.

ESV
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO. M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

1


Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

3

PROYECTO DE PROSPECTO

8592

Angiomax
Bivalirudina 250 mg
Inyectable
Uso intravenoso exclusivo

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Bivalirudina 250 mg. Excipientes: Manitol; Hidróxido de Sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC:
BO1AE06.

INDICACIONES

Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)

Angiomax (Bivalirudina) está indicado como anticoagulante en pacientes con angina inestable que se someten a una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Intervención coronaria percutánea (ICP)

Tal como se observó en el estudio REPLACE-2 (ver "Estudios clínicos"), **Angiomax** y el uso provisional de un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP), está indicado para utilizar como anticoagulante en pacientes que se someten a una ICP.

Angiomax está indicado en pacientes con o en riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o síndrome de trombocitopenia-trombosis inducida por heparina (STTIH) que se someten a una ICP.

Angiomax en estas indicaciones se destina para uso con aspirina y se ha estudiado solamente en pacientes que recibían aspirina concomitantemente (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Estudios clínicos").

No se ha establecido la efectividad y seguridad de **Angiomax** en pacientes con síndromes coronarios agudos no sometidos a una ACTP o ICP.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Descripción

Angiomax contiene Bivalirudina, un inhibidor directo, específico y reversible de la trombina. Bivalirudina es un péptido sintético de 20 aminoácidos con el nombre químico de hidrato de D-fenilalanil-L-propil-L-arginil-L-propil-glicil-glicil-glicil-glicil-L-asparagilglicil-L-aspartil-L-fenilalanil-L-glutamil-L-glutamil-L-isoleucil-L-propil-L-glutamil-L-glutamil-L-tirosil-L-leucina. El principio activo farmacéutico se presenta en forma de Bivalirudina trifluoroacetato como un polvo blanco a blanquecino. El nombre químico de la Bivalirudina trifluoroacetato es D-fenilalanil-L-prolil-L-arginil-L-prolil-glicil-glicilglicil-glicil-L-asparagil-glicil-L-aspartil-L-fenilalanil-L-glutamil-L-glutamil-L-isoleucil-L-prolil-L-glutamil-L-glutamil-L-tirosil-L-leucina trifluoroacetato (Figura 1). El peso molecular de **Angiomax** es 2180 daltons (péptido anhidro de base libre).

ESN

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M. 11. 832

Juan
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

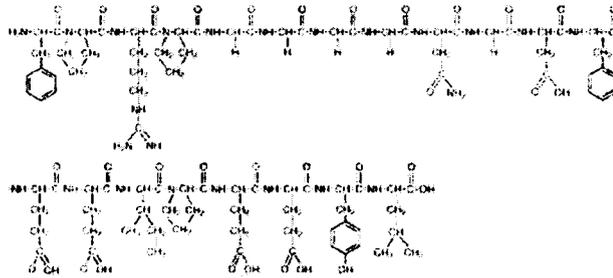
Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

4

8592

Figura 1. Fórmula estructural de la Bivalirudina trifluoroacetato



Cada frasco-ampolla contiene 250 mg de Bivalirudina equivalente a un promedio de 275 mg de Bivalirudina trifluoroacetato*.

*El contenido de Bivalirudina trifluoroacetato es de 270 a 280 mg basado en un intervalo de composición de ácido trifluoroacético de 1,7 a 2,6 equivalentes.

Acción farmacológica

Bivalirudina inhibe directamente a la trombina al unirse específicamente tanto al sitio activo catalítico como al exosite 1 de la trombina circulante y de la unida al coágulo. La trombina es una proteasa sérica que desempeña un papel central en el proceso trombótico, actúa escindiendo el fibrinógeno en monómeros de fibrina y activa el Factor XIII a Factor XIIIa, lo que permite a la fibrina generar un entramado de enlaces covalentes que estabiliza el trombo; la trombina activa también los Factores V y VIII, fomentando generación de más trombina y activa las plaquetas, estimulando la agregación y la liberación del contenido de los gránulos. La unión de Bivalirudina a la trombina es reversible, a medida que la trombina escinde lentamente el enlace Bivalirudina -Arg3-Pro4 la trombina recupera las funciones de su sitio activo.

En estudios in vitro, Bivalirudina inhibió tanto a la trombina soluble (libre) como a la trombina unida al coágulo, no se neutralizó por los productos de la reacción de liberación plaquetaria y prolongó 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. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Farmacodinamia

En voluntarios sanos y en pacientes (con $\geq 70\%$ de oclusión vascular sometidos a una ACTP rutinaria), Bivalirudina mostró una actividad anticoagulante lineal dependiente de la dosis y de la concentración, como lo demuestra la prolongación del tiempo de coagulación activado (TCA), TTPa, TP y TT.

La administración intravenosa (IV) de Bivalirudina produce un efecto anticoagulante inmediato.

Los tiempos de coagulación vuelven a los valores basales en aproximadamente 1 hora después de interrumpir la administración de Bivalirudina.

En 291 pacientes con $\geq 70\%$ de oclusión vascular sometidos a una angioplastia rutinaria, se observó una correlación positiva entre la dosis de Bivalirudina y la proporción de pacientes que alcanzaron valores de TCA de 300 seg o 350 seg. A una dosis de Bivalirudina de bolo IV de 1,0 mg/kg, seguido de una infusión IV de 2,5 mg/kg/h durante 4 horas, y posteriormente de 0,2 mg/kg/h, todos los pacientes alcanzaron valores de TCA máximos en >300 seg.

2

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11 832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

3592

Estudios clínicos

ICP/ACTP

Se ha evaluado **Angiomax** en cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados en cardiología intervencionista, que incluyeron 11422 pacientes. En 6062 pacientes de estos ensayos clínicos (principalmente en los realizados desde 1995), se utilizaron stents. En los restantes pacientes se practicó la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), aterectomía u otros procedimientos.

Ensayo REPLACE-2

Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en 6002 pacientes (por intención de tratar) a los que se sometió a una ICP. Los pacientes se aleatorizaron al tratamiento con **Angiomax** con el uso "provisional" de un inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa (IGP) o heparina más uso planificado de IGP. Los IGP se añadieron, sobre una base "provisional" a los pacientes que se aleatorizaron al uso de **Angiomax** en las siguientes circunstancias:

- Descenso del flujo (0 a 2) según criterios TIMI (grupo de Trombolisis en Infarto de Miocardio) o reflujo lento;
- Disección con flujo disminuido;
- Trombo nuevo o sospecha de trombo;
- Estenosis residual persistente;
- Embolización distal;
- Stent no previsto;
- Stenting subóptimo;
- Cierre de una rama lateral;
- Cierre abrupto; inestabilidad clínica;
- Isquemia prolongada.

Durante el estudio, se dieron una o más de las siguientes circunstancias en el 10,9% de los pacientes en el grupo de **Angiomax** con IGP provisional. Los IGP se administraron al 7,2% de los pacientes en el grupo de **Angiomax** con IGP provisional (66,8% de los 16 pacientes elegibles). La edad de los pacientes osciló entre 25-95 años (media de 63); el peso osciló entre 35-199 kg (media de 85,5): el 74,4% de los pacientes fueron varones y el 25,6% fueron mujeres. Las indicaciones para una ICP incluyeron angina inestable (35% de los pacientes), infarto de miocardio (IM) en los 7 días previos a la intervención (8%), angina estable (25%) y test del estrés isquémico positivo (24%) y otras indicaciones no especificadas (8%). En el 85% de los pacientes se utilizaron stents. El 99% de los pacientes recibió aspirina y el 86% recibió tienopiridinas antes de iniciar el tratamiento en estudio.

Angiomax se administró en bolo IV a una dosis de 0,75 mg/kg, seguido de una infusión de 1,75 mg/kg/h durante el procedimiento. El tiempo de coagulación activado (TCA determinado con el equipo Hemochron®) se midió 5 minutos después del primer bolo IV de medicación estudiada. Si el TCA era < 225 segundos, un bolo IV adicional de 0,3 mg/kg fue administrado. A criterio del investigador, la infusión pudo continuarse hasta 4 horas tras el procedimiento. La duración media de la infusión fue de 44 minutos. La heparina se administró en bolo a razón de 65 U/kg. El tiempo de coagulación activada (TCA determinado con el equipo Hemochron®) se midió 5 minutos después del primer bolo IV de la medicación en estudio. Si el TCA era < 225 segundos, un bolo adicional de 20 unidades/kg fue administrado. Los IGP (tanto abciximab o eptifibatide) se administraron según las indicaciones del fabricante. Ambos grupos aleatorizados podían recibir tratamientos "provisionales" durante la ICP a criterio del investigador, pero bajo condiciones de doble ciego. El tratamiento "provisional" con IGP se realizó en el 5,2% de los pacientes aleatorizados a heparina más IGP (recibieron placebo) y en el 7,2% de los pacientes aleatorizados a **Angiomax** con IGP

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. TRUYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6

8592

provisional (recibieron abciximab o eptifibatide según la elección prealeatorizada del investigador y la estratificación del paciente).

El porcentaje de pacientes que alcanzó los niveles de anticoagulación especificados en el protocolo fue superior en el grupo de **Angiomax** con IGP provisional respecto del grupo con heparina más IGP. En los pacientes aleatorizados a **Angiomax** con IGP provisional, el TCA medio a 5 minutos fue de 358 seg (rango intercuartil de 320-400 seg) y el TCA de <225 seg en el 3%. En los pacientes aleatorizados a heparina más IGP, la media de TCA a 5 minutos fue de 317 seg (rango intercuartil de 263-373 seg) y el TCA fue <225 seg en el 12%. Al final del procedimiento, los valores de TCA fueron de 334 seg (grupo de **Angiomax**) y de 276 seg (grupo de heparina más IGP).

La frecuencia de la variable combinada de fallecimiento, IM o revascularización urgente, adjudicada bajo condiciones de doble ciego fue superior (7,6%) (95% del intervalo de confianza: 6,7%-8,6%) en el grupo de **Angiomax** con IGP "provisional" cuando se comparó con grupo de heparina más IGP (7,1%) (95% del intervalo de confianza: 6,1%-8,0%). Sin embargo, la frecuencia de hemorragia mayor fue inferior de forma estadísticamente significativa en el grupo de **Angiomax** con IGP provisional (2,4%) frente al grupo de heparina más IGP (4,1%). Los resultados del estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: incidencia de las variables clínicas a los 30 días en el estudio doble ciego, aleatorizado REPLACE-2

Población con intención de tratar	ANGIOMAX con IGP "provisional" n = 2994	Heparina + IGP n = 3008
Variables de Eficacia		
Muerte, IM o revascularización urgente	7,6%	7,1%
Muerte	0,2%	0,4%
IM	7,0%	6,2%
Revascularización urgente	1,2%	1,4%
Variables de Seguridad		
Hemorragia mayor(1),(2)	2,4%	4,1%

(1) Definida como hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, una transfusión de > 2 unidades de sangre/productos de sangre, descenso en la hemoglobina > 4 g/dl, tanto si el sitio de la hemorragia, fue identificado como si no lo fue, pérdida de sangre espontánea o no espontánea con un descenso en la hemoglobina > 3 g/dl.

(2) Valor p < 0,001 entre grupos.

A los 12 meses de seguimiento, la mortalidad fue del 1,9 % entre los pacientes aleatorizados a **Angiomax** con IGP "provisional" y del 2,5 % entre los pacientes aleatorizados a heparina más IGP.

Ensayo de Bivalirudina en Angioplastia (BAT)

Se evaluó **Angiomax** en pacientes con angina inestable sometidos a ACTP en dos estudios aleatorizados, doble ciego y multicéntricos con protocolos idénticos. Los pacientes debían haber padecido una angina inestable definida como: (1) un nuevo ataque de angina grave o acelerada o dolor en reposo en el mes anterior al ingreso al estudio o (2) angina o dolor isquémico en reposo que se desarrolló entre cuatro horas y dos semanas después de un infarto agudo de miocardio. En total, 4312 pacientes con angina inestable, incluyendo 741 (17 %) pacientes con angina post-IM, fueron tratados de una forma aleatorizada 1:1 con **Angiomax** o heparina. La edad de los pacientes osciló entre 29-90 años (media 63), el valor medio de su peso fue de 80 kg (39-120 kg), el 68% fueron varones y el 91% fueron caucásicos. El

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. PRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8592

veintitres por ciento de los pacientes fue tratado con heparina durante la hora previa a la aleatorización. Todos los pacientes recibieron 300-325 mg de aspirina antes de la ACTP y posteriormente a diario. Los pacientes aleatorizados a **Angiomax** se iniciaron con una infusión IV de **Angiomax** (2,5 mg/kg/h). A los cinco minutos de iniciada la infusión y antes de la ACTP se administró una dosis de carga de 1 mg/kg en forma de bolo IV. La infusión continuó durante 4 horas, entonces se cambió la infusión bajo condiciones de doble ciego a **Angiomax** (0,2 mg/kg/h) hasta 20 horas adicionales (los pacientes recibieron la infusión durante un promedio de 14 horas). Se comprobó el TCA a los 5 y a los 45 minutos después del inicio. Si en alguna ocasión el TCA era < 350 segundos, se administró un bolo IV adicional de placebo a doble ciego. La dosis de **Angiomax** no se incrementó progresivamente en función del TCA. Los valores medios de TCA en segundos (percentil 5° - percentil 95°) fueron: 345 segundos (240-595 seg) a los 5 min y 346 seg (intervalo de 269-583 segundos) a los 45 minutos de haber iniciado la administración. A los pacientes aleatorizados a la heparina se les administró una dosis de carga (175 UI/kg) en forma de bolo IV 5 minutos antes del procedimiento programado, con inicio inmediato de una infusión de heparina (15 UI/kg/h). La infusión se continuó durante 4 horas. Después de 4 horas de infusión, se cambió la infusión de heparina bajo condiciones de doble ciego a heparina (15 UI/kg/hora) hasta 20 horas adicionales. Se comprobó el TCA a los 5 y a los 45 minutos del inicio. Si en alguna ocasión el TCA fue <350 seg, se administró un bolo IV adicional de heparina (60 UI/kg) en doble ciego. Una vez que se alcanzó el TCA objetivo para los pacientes con heparina, no se realizaron más determinaciones del TCA. Todos los TCAs se determinaron con el equipo Hemochron®. El protocolo permitió el uso de heparina en abierto a criterio del investigador después de interrumpir la medicación en ciego del estudio, tanto si se había producido o no alguna reacción valorable (fallo de procedimiento). El uso de heparina en abierto fue similar entre los grupos de tratamiento con **Angiomax** y los de heparina (aproximadamente un 20% en ambos grupos).

Los estudios fueron diseñados para demostrar la seguridad y la eficacia de **Angiomax** en pacientes sometidos a una ACTP como tratamiento para la angina inestable en comparación con un grupo de control de pacientes similares que recibieron heparina durante y hasta 24 horas después del inicio de la ACTP. La variable principal de valoración del protocolo fue una variable combinada denominada fallo del procedimiento que incluyó tanto los elementos clínicos como angiográficos medidos durante la hospitalización. Los elementos clínicos fueron: fallecimiento, IM o revascularización urgente, juzgados bajo condiciones de doble ciego. Los elementos angiográficos fueron: cierre vascular inminente o repentino. La variable de seguridad especificada en el protocolo fue la hemorragia mayor.

La duración media de la hospitalización fue de 4 días tanto para el grupo bajo tratamiento con **Angiomax** como para el grupo bajo tratamiento con heparina. Las tasas de fallo del procedimiento fueron similares en los grupos bajo tratamiento con **Angiomax** y heparina.

Los resultados del estudio se reflejan en la tabla 2.

Tabla 2: incidencia de las variables clínicas intrahospitalarias en el ensayo BAT ocurridos durante 7 días

Todos los pacientes	ANGIOMAX n = 2161	HEPARINA n = 2151
Variables de eficacia:		
Fallo del procedimiento (1)	7,9%	9,3%
Fallecimiento, IM, Revascularización	6,2%	7,9%
Fallecimiento	0,2%	0,2%

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HIRACIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.032

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8

8592

IM(2)	3,3%	4,2%
Revascularización(3)	4,2%	5,6%
Variable de seguridad: Hemorragia mayor ⁴	3,5%	9,3%

- (1) La variable primaria especificada por protocolo (una variable combinada de fallecimiento o IM o deterioro clínico de origen cardíaco que precisase revascularización o colocación de un dispositivo de contrapulsación aórtica o evidencia angiográfica de un cierre vascular repentino).
- (2) Definido como: IM con onda-Q; elevación CK-MB $\geq 2 \times \text{ULN}$, nueva anormalidad en onda ST o T y dolor pectoral ≥ 30 min; o bien nuevo BCRI (bloqueo de rama izquierda con dolor pectoral ≥ 30 min y/o elevación de enzimas CK-MB; o bien CK-MB elevada y nueva anormalidad en onda ST o T sin dolor pectoral; o bien CK-MB elevado.
- (3) Definido como: cualquier procedimiento de revascularización, incluyendo angioplastia, bypass de la arteria coronaria, colocación de stent o de un dispositivo de contrapulsación intra-aórtica.
- (4) Definido como la ocurrencia de cualquiera de lo siguiente: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia clínicamente evidente con una disminución en hemoglobina de ≥ 3 g/dl o conducente a una transfusión de ≥ 2 unidades de sangre.

Ensayo AT-BAT

Se trata de un estudio abierto, de un solo grupo, que incluyó a 51 pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o síndrome de trombocitopenia-trombosis inducida por heparina (STTIH) sometidos a una ICP. La evidencia del diagnóstico de una TIH/STTIH se basó en la presencia en la historia clínica de un descenso de plaquetas en los pacientes tras la administración de heparina (nuevo diagnóstico) o historia clínicamente sospechosa u objetivamente documentada de TIH/STTIH, definida tanto como:

- 1) TIH: agregación plaquetaria positiva inducida por heparina (APIH) u otra valoración funcional en la que el recuento plaquetario disminuyera a $< 100000/\text{ml}$ (disminución mínima del 30 % respecto a antes del tratamiento con heparina), o hubiera disminuido a $< 150.000/\text{ml}$ (mínima del 40 % respecto a antes del tratamiento con heparina), o hubiese disminuido como se citó anteriormente tras horas de haber recibido heparina en un paciente con exposición previa reciente a heparina;
- 2) STTIH: trombocitopenia como la citada arriba más trombosis arterial o venosa diagnosticada por un médico/examen de laboratorio y/o estudios adecuados de imagen. Los pacientes presentaron edades comprendidas entre 48-89 años (media de 70 años); peso corporal de 42-123 kg (media de 76 kg); de ellos, el 50% fueron varones y el 50% mujeres. Angiomax se administró a razón de 1,0 mg/kg en bolos IV seguido de 2,5 mg/kg/h (dosis alta en 28 pacientes), o 0,75 mg/kg en bolo seguido de una infusión de 1,75 mg/kg/h (dosis baja en 25 pacientes) hasta 4 horas. El 98% de los pacientes recibió aspirina, el 86% recibió clopidogrel y el 19% recibió IGP.

Los valores medios de TCA en el momento de activación del dispositivo fueron de 379 segundos (dosis alta) y 317 segundos (dosis baja). Durante el procedimiento, 48 de los 51 pacientes (94%) tenían un flujo TIMI grado 3 y una estenosis $\geq 50\%$. Un paciente falleció durante un episodio de bradicardia 46 horas después de una ICP con éxito, otro paciente requirió revascularización quirúrgica y otro paciente no experimentó reflujo que requiriese de un globo intra-aórtico temporal.

Dos de los 51 pacientes diagnosticados de TIH/STTIH desarrollaron trombocitopenia tras recibir Bivalirudina e IGP.

Farmacocinética

Bivalirudina muestra una farmacocinética lineal tras la administración intravenosa (IV) a pacientes sometidos a una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). En estos pacientes, se obtiene una concentración media estable de Bivalirudina de $12,3 \pm 1,7$ mcg/ml

EN

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



ORIGINAL

RECIBO
9
592

después de una inyección (en bolo) de 1 mg/kg y de una infusión iv de 4 horas de 2,5 mg/kg/h. Bivalirudina no se une a las proteínas plasmáticas (aparte de la trombina) eritrocitos. Bivalirudina se elimina del plasma mediante una combinación de mecanismos renales e escisión proteolítica, con una vida media en pacientes con función renal normal de 25 minutos.

El comportamiento de Bivalirudina se estudió en pacientes con ACTP y deterioro renal leve, moderado y grave. La eliminación del producto estuvo relacionada con la tasa de filtrado glomerular (TFG). La eliminación corporal total fue similar para los pacientes con función renal normal y con deterioro renal leve (60-89 ml/min). La eliminación se redujo en pacientes con deterioro renal moderado y grave y en pacientes dependientes de diálisis (ver la tabla 3 para los parámetros farmacocinéticas).

Bivalirudina es hemodializable. Un 25% aproximadamente se elimina por hemodiálisis.

Tabla 3: parámetros farmacocinéticos en pacientes con deterioro renal *

Función renal (TFG, ml/min)	Eliminación (ml/min/kg)	Vida media (minutos)
Función renal normal (≥ 90 ml/min)	3.4	25
Deterioro renal leve (60-89 ml/min)	3.4	22
Deterioro renal moderado (30-59 ml/min)	2.7	34
Deterioro renal grave (10-29 ml/min)	2.8	57
Pacientes dependientes de diálisis (fuera de diálisis)	1.0	3,5 horas

* Debe controlarse el TCA en pacientes con deterioro renal.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Angiomax debe administrarse solo por vía intravenosa.

Angiomax está indicado para utilizarlo junto con aspirina (300-325 mg diarios) y sólo se ha estudiado en pacientes que recibieron simultáneamente aspirina.

Para pacientes que no tienen TIH/STTIH

La dosis recomendada de **Angiomax** es un bolo IV de 0,75 mg/kg inmediatamente seguido de una infusión IV de 1,75 mg/kg/h durante el tiempo que dure el procedimiento de ICP/ACTP. Cinco minutos después de la administración del bolo IV se debe realizar un test de tiempo de coagulación activada (TCA) y, en caso necesario, administrar un bolo IV adicional de 0,3 mg/kg.

Se debe considerar la administración de IGP en el caso de que se presente cualquiera de las condiciones enumeradas en el Estudio Clínico REPLACE-2 (ver "Estudios Clínicos").

Para pacientes que tienen TIH/STTIH

La dosis de **Angiomax** recomendada en los pacientes con TIH/STTIH sometidos a ICP es un bolo IV de 0,75 mg/kg seguido de una infusión IV continua de 1,75 mg/kg/h durante todo el procedimiento.

Continuación de la administración posprocedimiento

Puede continuarse la infusión de **Angiomax** hasta 4 horas después del procedimiento de ICP/ACTP a criterio del médico.

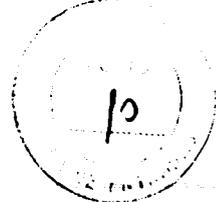
En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST (STEMI) debe considerarse continuar la infusión de **Angiomax** a una tasa de 1,75 mg/kg/h después de la ICP/ACTP durante 4 horas postprocedimiento para mitigar el riesgo de trombosis de stent (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). En caso necesario, después de 4 horas se puede

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. RYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud



iniciar una infusión IV adicional de **Angiomax** a una tasa de 0,2 mg/kg/h (tasa de infusión lenta), hasta 20 horas.

Insuficiencia renal

No se requiere reducción de la dosis de la inyección en bolo en ningún grado de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal, puede que sea necesario reducir la dosis de infusión de **Angiomax** y monitorizar el estado de anticoagulación. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (30-59 ml/min) deben recibir una tasa de infusión de 1,75 mg/kg/h. Si el *clearance* de creatinina es inferior a 30 ml/min, se debe considerar la reducción de la tasa de infusión a 1,0 mg/kg/h. Si un paciente está sometido a hemodiálisis, la infusión debe reducirse a 0,25 mg/kg/h (ver "USO EN POBLACIÓN ESPECÍFICA").

Modo de administración

Cada frasco-ampolla de **Angiomax** (Bivalirudina 250mg) es de un solo uso para reconstitución.

Angiomax se debe administrar en bolo intravenoso seguido inmediatamente de infusión intravenosa continua, tras la reconstitución y dilución. Añadir a cada vial de 250 mg, 5 ml de agua estéril para inyección. Agitar suavemente hasta que todo el polvo se haya disuelto.

A continuación, retirar y descartar 5 ml de una bolsa de infusión de 50 ml que contenga dextrosa 5 % en agua o cloruro sódico para inyección al 0,9%. Seguidamente añadir el contenido del vial reconstituido a la bolsa de infusión que contenga dextrosa 5% en agua o solución de cloruro sódico para inyección (0,9%), para obtener una concentración final de 5 mg/ml (por ejemplo, 1 vial en 50 ml; 2 viales en 100 ml; 5 viales en 250 ml). La dosis a administrar se debe ajustar al peso del paciente (ver tabla 4).

Si se utiliza la velocidad de infusión lenta después de la infusión inicial, debe prepararse una bolsa de menor concentración. Para preparar esta concentración menor, reconstituir el vial de 250 mg con 5 ml de agua estéril para inyección. Agitar suavemente hasta que el material se haya disuelto. A continuación, retirar y descartar 5 ml de una bolsa de infusión de 500 ml que contenga dextrosa 5% en agua o cloruro sódico para inyección al 0,9%. Seguidamente añadir el contenido del vial reconstituido a la bolsa de infusión con un contenido de dextrosa 5 % en agua o cloruro sódico para inyección al 0,9%, para lograr una concentración final de 0,5 mg/ml. La velocidad de la infusión a administrar debe seleccionarse de la columna de la derecha de la tabla 4.

Tabla 4: tabla de dosificación

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.N. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

ORIGINAL



8592

Peso (Kg)	Utilizando una concentración de 5 mg/ml		Utilizando una concentración de 0,5 mg/ml
	Bolo (0,75 mg/kg) (ml)	Infusión (1,75 mg/kg/h) (ml/h)	Infusión lenta subsiguiente (0,2 mg/kg/h) (ml/h)
43-47	7	16	18
48-52	7,5	17,5	20
53-57	8	19	22
58-62	9	21	24
63-67	10	23	26
68-72	10,5	24,5	28
73-77	11	26	30
78-82	12	28	32
83-87	13	30	34
88-92	13,5	31,5	36
93-97	14	33	38
98-102	15	35	40
103-107	16	37	42
108-112	16,5	38,5	44
113-117	17	40	46
118-122	18	42	48
123-127	19	44	50
128-132	19,5	45,5	52
133-137	20	47	54
138-142	21	49	56
143-147	22	51	58
148-152	22,5	52,5	60

Angiomax debe administrarse por vía intravenosa. No se han observado incompatibilidades con los frascos de vidrio o con las bolsas de cloruro de polivinilo y los equipos de administración.

Los siguientes fármacos no deben administrarse por la misma línea intravenosa que **Angiomax** ya que cuando se mezclaron con **Angiomax** produjeron turbidez, formación de micropartículas o precipitación importante: alteplasa, amiodarona HCl, anfotericina B, clorpromazina HCl, diazepam, proclorperazina edisilato, reteplasa, estreptoquinasa y vancomicina HCl. La dobutamina demostró ser compatible a concentraciones de hasta 4 mg/ml pero incompatible a concentraciones de 12,5 mg/ml.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para la detección de partículas y decoloración. No deben utilizarse los preparados de **Angiomax** que contengan partículas. El material reconstituido debe ser una solución entre transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarillenta.

Almacenamiento después de la reconstitución

No congelar **Angiomax** reconstituido o diluido. El material reconstituido puede almacenarse a 2 - 8 °C durante un máximo de 24 horas. **Angiomax** diluido con una concentración de entre 0,5 mg/ml y 5 mg/ml es estable a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas. Debe desecharse la porción no utilizada de solución reconstituida que quede en el frasco-ampolla.

CONTRAINDICACIONES

Angiomax está contraindicado en pacientes con:

- Hemorragia mayor activa.
- Hipersensibilidad a **Angiomax** o a cualquiera de sus componentes (ver "REACCIONES ADVERSAS").

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

ORIGINAL



8592

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragia

Si bien la mayoría de las hemorragias asociadas al uso de **Angiomax** en ICP/ACTP ocurren en el punto de la punción arterial, la hemorragia puede producirse en cualquier lugar. Un descenso inexplicable de la presión arterial o del hematocrito, debería llevar a una seria consideración de hemorragia y a suspender la administración de **Angiomax** (ver "REACCIONES ADVERSAS"). **Angiomax** debería utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades asociadas a un incremento de riesgo de hemorragia.

Trombosis aguda de stent en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) que se someten a ICP

Se ha observado trombosis aguda (<4 horas) de stent (TAS) con mayor frecuencia en pacientes tratados con **Angiomax** (1,2%, 36/2889) en comparación con pacientes tratados con heparina (0,2%, 6/2911) con STEMI que se someten a ICP primaria. Entre los pacientes que han sufrido una TAS, se ha producido un fallecimiento (0,03%) en un paciente tratado con **Angiomax** y un fallecimiento (0,03%) en un paciente tratado con heparina. Estos pacientes se han tratado mediante revascularización del vaso diana (TVR). Los pacientes deben permanecer durante al menos 24 horas en una unidad con capacidad para tratar complicaciones isquémicas y deberían ser monitorizados cuidadosamente la aparición de signos y síntomas compatibles con isquemia miocárdica, después de ICP primaria.

Braquiterapia arterial coronaria

Se ha asociado un mayor riesgo de formación de trombos con el uso de **Angiomax** en gamma braquiterapia, incluyendo desenlaces fatales. Si se toma la decisión de utilizar **Angiomax** durante procedimientos de braquiterapia, mantener una meticulosa técnica de cateterismo con aspirado y lavado frecuentes, prestando especial atención a minimizar las posibles estasis dentro del catéter o los vasos (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Interferencia en prueba de laboratorio

Angiomax afecta a las mediciones de la razón internacional normalizada (RIN). Por consiguiente, es posible que las mediciones efectuadas en pacientes que hayan sido tratados con **Angiomax** pueden no ser útiles para determinar la dosis adecuada de warfarina.

Interacciones medicamentosas

En los ensayos clínicos en pacientes a quienes se había practicado una ACTP/ICP, la coadministración de **Angiomax** con heparina, warfarina, trombolíticos o IGP, estuvo asociada con un mayor riesgo de hemorragia mayor en comparación con los pacientes que no recibieron estas medicaciones concomitantes.

No hay experiencia sobre la coadministración de **Angiomax** y expansores del plasma tales como el dextrano.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Bivalirudina. Bivalirudina no mostró potencial genotóxico en el ensayo de mutación inversa *in vitro* en células bacterianas (prueba de Ames), en el ensayo de mutación génica de células ováricas de hámster chino (CHO/HGPRT) *in vitro*, en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos humanos, en el ensayo de síntesis de ADN no programada (UDS) en hepatocitos de rata *in vitro* y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en rata. La fertilidad y la reproducción general en ratas no se vieron afectadas por dosis subcutáneas de Bivalirudina de hasta 150 mg/kg/día, aproximadamente 1,6 veces la dosis correspondiente al área de superficie corporal (mg/m²) de una persona de 50 kg a la que se le administrase la dosis máxima recomendada de 15 mg/kg/día.

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APPELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

13

USO EN POBLACIÓN ESPECÍFICA

Embarazo

Embarazo Categoría B

Se han realizado estudios de teratogenicidad en ratas a dosis subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día (1,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficial corporal) y en conejos a dosis subcutáneas de hasta 150 mg/kg/día (3,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficial corporal). Estos estudios no revelaron evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño al feto atribuible a Bivalirudina. No existen, sin embargo, estudios controlados y adecuados en mujeres gestantes. Debido a que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo solamente si está claramente indicado.

Angiomax está indicado para ser utilizado con aspirina (ver "INDICACIONES"). Debido a los posibles efectos adversos en el recién nacido y el potencial de una hemorragia materna incrementada, especialmente durante el tercer trimestre, **Angiomax** y aspirina deberían utilizarse juntos durante el embarazo solamente si fuera claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si Bivalirudina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando **Angiomax** se administra a mujeres en período de lactancia.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y efectividad de **Angiomax** en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios de pacientes sometidos a ICP, 44% fueron ≥ 65 años y 12% fueron ≥ 75 años. Los pacientes ancianos experimentaron más situaciones de hemorragia que los pacientes jóvenes. Los pacientes tratados con **Angiomax** experimentaron menos eventos hemorrágicos en cada estrato de edad, comparados con heparina.

Insuficiencia renal

El comportamiento de **Angiomax** se estudió en pacientes con ACTP y deterioro renal leve, moderado y en pacientes con deterioro renal grave. La eliminación se redujo en un 20% aproximadamente en pacientes con deterioro renal moderado y grave y se redujo en aproximadamente un 80% en pacientes dependientes de diálisis (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Puede necesitarse reducir la dosis de la infusión de **Angiomax** y monitorizar el estado de anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados en condiciones muy variables, la incidencia de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no puede ser comparada directamente con la incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos de otro medicamento y puede no reflejar la incidencia observada en la práctica.

Hemorragia

En 6010 pacientes sometidos a tratamiento con ICP en el ensayo clínico REPLACE-2, los pacientes con **Angiomax** presentaron de forma estadísticamente significativa una menor incidencia de hemorragia, transfusiones y trombocitopenia, tal como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: resultados hematológicos principales del estudio REPLACE -2 (población de seguridad)

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APÉLLA
FARMACÉUTICO - M.P. 1701F
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

14

	Angiomax con IGP(1) "provisional" n = 2914	Heparina + IGP n = 2987 8592
Hemorragia mayor(2) según definición en protocolo (%)	2,3%	4,0%
Hemorragia menor según definición en protocolo(3) (%)	3,6%	25,8%
Hemorragia según definición TIMI(4)		
- Mayor	0,6%	0,9%
- Menor	1,3%	2,9%
Hemorragia fuera de la vía de acceso		
- Hemorragia retroperitoneal	0,2%	0,5%
- Hemorragia Intracraneal	<0,1%	0,1%
Hemorragia en la vía de acceso		
- Hemorragia en el lugar de la vaina	0,9%	2,4%
Trombocitopenia(5)		
< 100.000	0,7%	1,7%
< 50.000	0,3%	0,6%
Transfusiones		
- Eritrocitos	1,3%	1,9%
- Plaquetas	0,3%	0,6%

- Los IGP se administraron en el 7,2% de los pacientes en el grupo de Angiomax con IGP provisional.
- Definido como la ocurrencia de cualquiera de las siguientes situaciones: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, una transfusión de >2 unidades de sangre/productos de sangre, descenso de la hemoglobina >4 g/dl, lugar de hemorragia definido o sin definir, pérdida de sangre espontánea o no espontánea con un descenso de la hemoglobina > 3 g/dl.
- Definido como hemorragia que no cumple los criterios de hemorragia mayor.
- La hemorragia mayor TIMI se define como: intracraneal, o un descenso de la hemoglobina ajustada > 5 g/dl o hematocrito de > 15%. La hemorragia menor TIMI se define como: un descenso en la hemoglobina ajustada de 3 a < 5 g/dl o un descenso de hematocrito de 9 a < 15% con una hemorragia en las siguientes localizaciones: hematuria, hematemesis, hematomas, hemorragia retroperitoneal o un descenso en la hemoglobina de > 4 g/dl sin localizarse el lugar de la hemorragia.
- Si < 100.000 y > 25% de reducción del valor basal, o < 50.000.

En 4312 pacientes a quienes se había practicado una ACTP para el tratamiento de angina inestable en 2 estudios aleatorizados y a doble ciego comparando **Angiomax** con la heparina, los pacientes que recibieron **Angiomax** mostraron menor incidencia de hemorragia mayor y un menor requerimiento de transfusión sanguínea. La incidencia de hemorragia mayor se presenta en la tabla 6. La incidencia de hemorragia mayor fue inferior en el grupo de **Angiomax** respecto del grupo de heparina.

Tabla 6: hemorragia mayor y transfusiones en el ensayo clínico BAT (todos los pacientes)*

	Angiomax n = 2161	Heparina n = 2151
Nº (%) pacientes con hemorragia mayor (1)	79 (3,7)	199 (9,3)
- con descenso ≥ 3g/dl en hemoglobina	41 (1,9)	124 (5,8)
- con descenso ≥ 5g/dl en hemoglobina	14 (<0,6)	47 (2,2)
- Hemorragia retroperitoneal	5 (0,2)	15 (0,7)
- Hemorragia intracraneal	1 (<0,1)	2 (<0,1)
- Transfusión necesaria	43 (2,0)	123 (5,7)

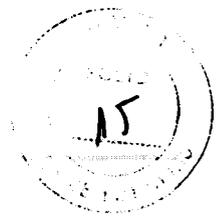
ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17018
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



• No se controló el TCA (o TPT) una vez alcanzado el TCA objetivo.
(1) La hemorragia mayor se definió como la aparición de: hemorragia intracranial, o bien hemorragia retroperitoneal, o bien hemorragia clínicamente evidente con una disminución de hemoglobina ≥ 3 g/dl o que implicara una transfusión de ≥ 2 unidades de sangre. Esta tabla incluye datos del periodo total de hospitalización.

8592

En el estudio AT-BAT, de los 51 pacientes con TIH/STTIH, 1 paciente que no fue sometido a ICP presentó una hemorragia mayor durante un procedimiento de cirugía de revascularización coronaria por bypass al día siguiente de la angiografía. 9 pacientes presentaron hemorragia menor (principalmente debida al sangrado en la vía de acceso) y 2 pacientes desarrollaron trombocitopenia moderada.

Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas, aparte de hemorragia, observadas en los ensayos clínicos fueron similares entre los pacientes tratados con Angiomax y los de los grupos de control. Las reacciones adversas (eventos adversos relacionados) observadas en los ensayos clínicos en pacientes sometidos a ICP y ACTP se muestran en tablas 7 y 8.

Tabla 7: efectos adversos más frecuentes ($\geq 0,2\%$) relacionados con el tratamiento (reacciones) durante 30 días en el estudio REPLACE-2 población de seguridad

	Angiomax con IGP ¹ n = 2914 (n=%)	Heparina n = 2987 (n=%)
Pacientes con al menos un EA relacionado con el tratamiento	78 (2,7)	115 (3,9)
Trombocitopenia	9 (0,3)	30 (1,0)
Náuseas	15(0,5)	7 (0,2)
Hipotensión	7 (0,2)	11 (0,4)
Angina de Pecho	5 (0,2)	12 (0,4)
Dolor de cabeza	6 (0,2)	5 (0,2)
Dolor en el punto de la inyección	3 (0,1)	8 (0,3)
Náuseas y vómitos	2 (0,1)	6 (0,2)
Vómitos	3 (0,1)	5 (0,2)

¹ Nota: un paciente puede tener más de un efecto adverso en cualquiera de las categorías.
EA: efecto adverso

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

16

Tabla 8: efectos adversos distintos de hemorragia registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes en cada grupo de tratamiento en el ensayo clínico BAT

3592

GRUPO de TRATAMIENTO		
EFEECTO	ANGIOMAX (n=2.161)	HEPARINA (n=2.151)
Número de Pacientes (%)		
Cardiovascular		
- Hipotensión	262 (12)	371 (17)
- Hipertensión	135 (6)	115 (5)
- Bradicardia	118 (5)	164 (8)
Gastrointestinal		
- Náuseas	318 (15)	347 (6)
- Vómitos	138 (6)	169 (8)
- Dispepsia	100 (5)	111 (5)
Genitourinario		
- Retención urinaria	89 (4)	98 (5)
Varios		
Dolor de espalda	916 (42)	944 (44)
Dolor	330 (15)	358 (17)
Cefalea	264 (12)	225 (10)
Dolor en punto de inyección	174 (8)	274 (13)
Insomnio	142 (7)	139 (6)
Dolor pélvico	130 (6)	169 (8)
Ansiedad	127 (6)	140 (7)
Dolor abdominal	103 (5)	104 (5)
Fiebre	103 (5)	108 (5)
Nerviosismo	102 (5)	87 (4)

Los eventos adversos no hemorrágicos graves se observaron en un 2% de los 2161 pacientes tratados con **Angiomax** y en el 2 % de los 2151 pacientes tratados con heparina. Los siguientes eventos adversos no hemorrágicos individuales graves fueron raros y con una incidencia similar ($> 0,1\%$ a $< 1\%$) entre los pacientes tratados con **Angiomax** y con heparina. Estos eventos se especifican por sistema corporal: *Trastornos generales*: fiebre, infección, sepsis; *Cardiovascular*: hipotensión, síncope, anomalía vascular, fibrilación ventricular; *Nervioso*: isquemia cerebral, confusión, parálisis facial; *Respiratorio*: edema pulmonar; *Urogenital*: insuficiencia renal, oliguria. En el estudio BAT, no hubo una evaluación causal de los eventos adversos.

Inmunogenicidad / reexposición

En los estudios in vitro **Angiomax** no presentó respuesta de agregación plaquetaria frente al suero de pacientes con TIH/STTIH.

Entre los 494 individuos que recibieron **Angiomax** en los ensayos clínicos y que fueron analizados respecto a anticuerpos, 2 individuos presentaron pruebas positivas de anticuerpos a la Bivalirudina derivados del tratamiento. Ningún individuo mostró evidencia clínica de reacciones alérgicas o anafilácticas y no se realizó ninguna prueba repetitiva. En otros nueve pacientes que presentaban pruebas iniciales positivas, éstas resultaron negativas al repetir la prueba.

ESV

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Juan
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ANGIOMAX

RECIBO
17

8592

Experiencia poscomercialización

Debido a que las reacciones adversas son voluntariamente informadas por un número de población incierto, no es siempre posible estimar de una manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del medicamento.

Tras su autorización, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de **Angiomax**: hemorragia mortal, hipersensibilidad y reacciones alérgicas incluyendo casos de anafilaxia, falta de efecto anticoagulante, formación de trombo durante la ICP con y sin braquiterapia intracoronaria, incluyendo casos de fallecimiento, hemorragia pulmonar; pericarditis e incremento de la RIN.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha informado de casos de sobredosis de hasta 10 veces el bolo recomendado o dosis de infusión continua de **Angiomax** en ensayos clínicos y en informes poscomercialización. Se ha informado de diversas sobredosis debido a falta de ajuste de la dosis de infusión de Bivalirudina en personas con insuficiencia renal, incluyendo personas con hemodiálisis (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Se han observado hemorragias, así como fallecimientos debidos a hemorragia, en algunos informes de sobredosis. En casos de sospecha de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con **Angiomax** inmediatamente y el paciente debe ser estrechamente monitorizado para posibles signos de hemorragia. No existe antídoto conocido para **Angiomax**. **Angiomax** es hemodializable (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

Ante la eventualidad de una sobredosificación puede comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 3, 5 y 10 frascos-ampolla.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Una vez reconstituido debe conservarse refrigerado a temperatura entre 2 ° y 8 °C, por no más de 24 horas.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ANGIOMAX DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.: 50.718

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Lugar de procedencia: Italia

ESN

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO


Bagó
Ética al servicio de la salud

18

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado y lugar de acondicionamiento primario:
Patheon Italia S.P.A. Viale G.B. Stucchi, 110 Monza, Italia.
Lugar de acondicionamiento secundario: Laboratorios Bagó S.A.

8592

Importado y comercializado por:



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

ESN

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. RYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



Ética al servicio de la salud