



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

DISPOSICIÓN N° **5626**

BUENOS AIRES, 25 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003880-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

§ Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Jun



DISPOSICIÓN N° 5626

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

[Firma manuscrita]



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 5626

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AMUPRUX y nombre/s genérico/s BIVALIRUDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por MONTE VERDE S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

Handwritten signature



DISPOSICIÓN N° 5626

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-003880-11-3

DISPOSICIÓN N°: **5626**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5 6 2 6**

Nombre comercial: AMUPRUX

Nombre/s genérico/s: BIVALIRUDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. ESTADOS UNIDOS N° 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN, EL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

S,
Lugar/es de acondicionamiento: RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, SAN JUAN Y RUTA 8, KM 17500, ZONA AMÉRICA, LOCAL 320, 323, 325 A, 325 B Y 326, MONTEVIDEO, REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: AMUPRUX.

[Handwritten signature]



5626

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Clasificación ATC: B01AE06.

Indicación/es autorizada/s: BIVALIRUDINA ESTA INDICADO COMO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES ADULTOS QUE SE SOMETAN A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA (ICP) INCLUIDOS LOS PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST QUE SE SOMETEN A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA PRIMARIA. BIVALIRUDINA ESTA ASIMISMO INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ANGINA INESTABLE /INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST (AI/IAMNST) QUE VAN A SER SOMETIDOS A UNA INTERVENCION DE FORMA URGENTE O TEMPRANA. BIVALIRUDINA DEBE SER ADMINISTRADA JUNTO CON ASPIRINA Y CLOPIDOGREL.

Concentración/es: 250.000 mg DE BIVALIRUDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BIVALIRUDINA 250.000 mg.

Excipientes: HÍDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH, MANITOL 125.00 mg.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA Y PRECINTO DE AL

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C

Juan



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

AL ABRIGO DEL CALOR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **5 6 2 6**

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

5 6 2 6

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsingher'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



5626

PROYECTO DE ROTULO

**AMUPRUX
BIVALIRUDINA
Inyectable Liofilizado 250 mg
Uso Intravenoso Exclusivo**

Industria Argentina

Venta bajo receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 1 Frasco ampolla.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 250 mg contiene:

Bivalirudina	250,00 mg
Manitol	125,00 mg
Hidróxido de Sodio	c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25°C).

Una vez reconstituido debe conservarse refrigerado a temperatura entre 2° y 8°C, por no más de 24 horas.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° :

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov.San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A., Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3921/25, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

M.R. PHARMA S.A., Estados Unidos N° 5105, El Triangulo, Malvinas Argentina, Buenos Aires.

ACONDICIONADO EN:

MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov.San Juan.

ADIUM PHARMA S.A., Ruta 8, Km 17500, Zona América, Local 320, 323, 325 A, 325 B Y 326, Montevideo, República Oriental del Uruguay.

MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
CNE 17.232.485

MONTE VERDE S.A.
GABRIEL M. HUALA
APODERADA



5626

PROYECTO DE PROSPECTO

AMUPRUX
BIVALIRUDINA
Inyectable Liofilizado 250 mg
Uso Intravenoso Exclusivo

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 250 mg contiene:

Bivalirudina	250,00 mg
Manitol	125,00 mg
Hidróxido de Sodio	c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo y específico de la trombina. 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.

Código ATC: B01AE06**INDICACIONES**

Bivalirudina está indicado como anticoagulante en pacientes adultos que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP), incluidos los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que se someten a intervención coronaria percutánea primaria.

Bivalirudina está asimismo indicado para el tratamiento de pacientes adultos con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IAMNST) que van a ser sometidos a una intervención de forma urgente o temprana.

Bivalirudina debe ser administrado junto con aspirina y clopidogrel.

FARMACOLOGÍA

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


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. N.º 14178 - Mat. Prov. 17831
DNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL AJENBITAD
APODERADA



5626

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, RIN (Razón Internacional Normalizada) y TT. La administración intravenosa de bivalirudina produce una anticoagulación mensurable en pocos minutos.

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.

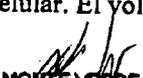
En los ensayos clínicos se ha demostrado que la bivalirudina proporciona una anticoagulación adecuada durante los procedimientos de intervención coronaria percutánea.

FARMACOCINÉTICA

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 infusión 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


MONTE VERDE S.A.
FABIAN M. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17831
DNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA M. ALZENSTADT
APODERADA



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 1).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de la bivalirudina en pacientes con función renal normal y alterada.

Función renal (velocidad de filtración glomerular)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Semivida (minutos)
Función renal normal (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Insuficiencia renal leve (60-89 ml/min)	3,4	22
Insuficiencia renal moderada (30-59 ml/min)	2,7	34
Insuficiencia renal grave (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacientes dependientes de diálisis (fuera de diálisis)	1,0	3,5 horas

En pacientes con insuficiencia renal, deben controlarse los parámetros de coagulación (como el TCA) durante el tratamiento con Bivalirudina.

Ancianos: 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.

Sexo: la farmacocinética de la bivalirudina no se afecta por el sexo.

Peso: la dosis de bivalirudina se ajusta en función del peso corporal (en mg/kg).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Bivalirudina debe ser administrado por un médico especializado en cuidados coronarios agudos o en procedimientos de intervención coronaria.


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nec. 14178 - Mat. Prov. 17931
CNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL AIZENSTADT
APODERADA



5626

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

La dosis inicial recomendada de Bivalirudina en pacientes con síndrome coronario agudo es un bolo intravenoso de 0,1 mg/kg seguido de una infusión de 0,25 mg/kg/h. Los pacientes que tienen que ser tratados médicamente pueden continuar la infusión 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 infusión debe incrementarse a 1,75 mg/kg/h el tiempo que dure la intervención.

Tras la ICP, la dosis de infusión 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 infusión intravenosa (IV) de bivalirudina hasta el momento de la cirugía. Justo antes de la cirugía, debe administrarse una dosis en forma de bolo de 0,5 mg/kg seguido de una infusión 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 infusión IV de bivalirudina hasta 1 hora antes de la cirugía después de la cual la infusión debe interrumpirse y tratar al paciente con heparina no fraccionada (HNF).

No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de una dosis única en forma de bolo de Bivalirudina, y no se recomienda inclusive si se planea un procedimiento de ICP breve.

Se puede utilizar el tiempo de coagulación activada (TCA) para valorar la actividad de la bivalirudina.

A fin de reducir la posibilidad de que se produzcan valores de TCA bajos, el producto reconstituido y diluido debe mezclarse bien antes de la administración y la dosis en bolo debe administrarse mediante un bolo intravenoso rápido.

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 infusión de 1,75 mg/kg se administre correctamente.

La vaina arterial se puede extraer 2 horas después de haber interrumpido la infusión de bivalirudina sin necesidad de una determinación posterior del TCA.

- Pacientes que se someten a ICP, incluida ICP primaria:

La dosis es de 0,75 mg/kg en bolo IV seguido de una infusión IV a una velocidad de 1,75 mg/kg/h durante el tiempo que dure la intervención como


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nec. 14178 - Mat. Prev. 17031
DNI 17.232.405


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NIDAL AZEVEDO
APODERADA



5626

mínimo. Si la condición clínica lo justifica, se puede alargar la infusión hasta un máximo de 4 horas después del procedimiento. Terminada la infusión a 1,75 mg/kg/h, se podrá continuar con una infusión a dosis reducida de 0,25 mg/kg/h, durante 4 a 12 horas si es clínicamente necesario. Si el TCA a los 5 minutos de la dosis en bolo es < 225 seg, administrar otro bolo de 0,3 mg/kg.

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

Insuficiencia renal

Bivalirudina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (velocidad de filtración glomerular <30 ml/min) y en pacientes que se someten a diálisis.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis en SCA (bolo de 0,1 mg/kg / infusión 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 infusión inferior de 1,4 mg/kg/h. La dosis del bolo no debe modificarse de la posología descrita bajo SCA o ICP.

Durante la ICP, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda determinar el tiempo de coagulación, como por ejemplo, el TCA.

El TCA debe controlarse 5 minutos después de la dosis en bolo. Si el TCA es inferior a 225 segundos, debe administrarse una segunda dosis en bolo de 0,3 mg/kg y el TCA debe volverse a controlar al cabo de 5 minutos tras la administración de la segunda dosis en bolo.

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

Hay que tener precaución con los pacientes de edad avanzada debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad.

Pacientes pediátricos

No hay una indicación relevante para el uso de Bivalirudina en niños menores de 18 años.

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.

Los pacientes pueden comenzar con Bivalirudina 30 minutos después de suspender la heparina no fraccionada administrada por vía intravenosa, u 8


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nec. 14178 - Mat. Prov. 17931
CNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MURAL AJENSTAD
APODERADA



5626

horas después de suspender la heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea.

Bivalirudina puede utilizarse junto con un inhibidor de GP IIb/IIIa.

Forma de administración

Bivalirudina está destinado a uso intravenoso (IV).

Bivalirudina deberá reconstituirse en un principio de modo que proporcione una solución de 50 mg/ml de bivalirudina. El producto reconstituido debe diluirse adicionalmente en un volumen total de 50 ml para proporcionar una solución de 5 mg/ml de bivalirudina.

Antes de la administración, el producto reconstituido y diluido debe mezclarse bien.

Bivalirudina se administra en un régimen determinado por el peso que consiste en un bolo inicial (inyección IV rápida) seguido de una infusión IV.

CONTRAINDICACIONES

Bivalirudina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a la bivalirudina o a alguno de los excipientes del producto, 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.

ADVERTENCIAS

Bivalirudina no está destinado para uso intramuscular. No administrar por vía intramuscular.

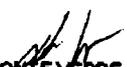
Hemorragia

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. 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. La disminución del hematocrito de causa desconocida, 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).

Coadministración con inhibidores plaquetarios o anticoagulantes

Se puede esperar que el uso combinado de anticoagulantes aumente el riesgo de hemorragia. Cuando se combine la bivalirudina con un inhibidor


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
DNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NUAL ALESBITAD
APODERADA



5626

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 de la Razón Internacional Normalizada (RIN) 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 eritema, 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.

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 infarto de miocardio del segmento ST que se someten a ICP primaria y tratados mediante revascularización del vaso diana. Los pacientes deberán permanecer durante al menos 24 horas en un centro con capacidad para tratar las complicaciones y deberán ser monitorizados cuidadosamente tras la ICP 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 debe utilizarse con precaución durante los procedimientos de braquiterapia con radiación beta.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas:

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


MONTE VERDE S.A.
FABIAN M. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nec. 14178 - Mat. Prov. 17931
CIV 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIAL AZEVEDO
APODERADA



5626

Embarazo

Categoría B de la FDA

No existen datos suficientes sobre la utilización de bivalirudina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Bivalirudina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con este medicamento.

Lactancia

Se desconoce si la bivalirudina se excreta en la leche materna. Bivalirudina debe administrarse con precaución en mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

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.

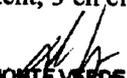
REACCIONES ADVERSAS

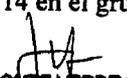
En todos los ensayos clínicos, los datos de hemorragia se recopilaron de forma separada a las reacciones adversas.

Pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria

Los siguientes datos de reacciones adversas 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 2, donde 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


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nec. 14178 - Mat. Prov. 17931
CNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA M. ALL. AZEVEDO
APODERADA



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 ($p=0,7754$).

Plaquetas, hemorragia y coagulación

En el estudio, 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. 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, 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 concomitantemente aspirina, todos menos 1 habían recibido clopidogrel y 15 habían recibido también un inhibidor de GP IIb/IIIa.

Tabla 2. Datos de reacciones adversas (Pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacción anafiláctica y shock, incluyendo notificaciones con desenlace mortal	
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal	Cefalea
Trastornos cardiacos		Angina de pecho, trombosis de la arteria coronaria	
Trastornos vasculares	Hemorragia mayor en cualquier lugar, incluidas notificaciones con desenlace mortal, hemorragia menor	Hematoma, Hipotensión	Seudoaneurisma vascular
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia retroperitoneal, hematemesis, hemorragia gastrointestinal, melena, nauseas	Hemorragia esofágica, hemorragia peritoneal, hematoma retroperitoneal,


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
CNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUNAL AJENZTAD
APODERADA



5626

			vómitos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis, epistaxis, hemorragia pulmonar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis		Exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de ingle
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Trombosis del stent coronario incluidas notificaciones con desenlace mortal, hematoma en el lugar de punción del vaso, hemorragia en el lugar de punción del vaso	Lesión por reperfusión (reflujo nulo o lento), contusión	
Trastornos urinarios y renales		Hematuria	

Ensayo clínico con pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Los siguientes datos de reacciones adversas 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 presentan en la Tabla 3, donde se enumeran según la clasificación de órganos del sistema.

Plaquetas, hemorragia y coagulación

En el ensayo clínico, los datos relativos a hemorragias se obtuvieron por separado de las reacciones adversas.

La hemorragia mayor en el ensayo 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

MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
C# 17 232 405

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NIÑAL ALENZITAD
APODERADA



Trastornos vasculares	Hemorragia menor en cualquier sitio	Hemorragia mayor en cualquier sitio, incluyendo notificaciones con desenlace mortal, Trombosis incluyendo notificaciones con desenlace mortal	Hipotensión	Pseudoaneurisma vascular
Trastornos gastrointestinales			Hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, nauseas, hemorragia retroperitoneal, melena, vómitos	Hematemesis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis	Hemorragia faríngea, hemoptisis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Equimosis		Urticaria, rash
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo			Dolor torácico, dolor de espalda, dolor inguinal	
Trastornos urinarios y renales			Hematuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hemorragia en el vaso de administración, hematoma en el lugar de punción del vaso < 5 cm		Hematoma en el lugar de punción del vaso > 5 cm	Reacciones en el sitio de administración

Ensayo clínico en pacientes sometidos a ICP:

Los siguientes datos de reacciones adversas 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. 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

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
 Co-Director Técnico
 Mex. Npc 14178 - Mat. Prov. 17931
 Cdi 17.232.405

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL ALLENZTAD
 APODERADA



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 $< 1/10$).

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 incidencia superior al 0,1% (poco frecuente), fueron "otro" lugar de punción, retroperitoneal, gastrointestinal y oídos, nariz o garganta.

Se describió trombocitopenia en 10 pacientes tratados con bivalirudina participantes en el ensayo clínico (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.

Tabla 3. Datos de reacciones adversas (*Ensayo clínico con pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST*)

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Aumento del RIN, anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad reacción anafiláctica y shock, incluyendo notificaciones con desenlace mortal	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	Hemorragia intracraneal
Trastornos del oído y del laberinto				Otorragia
Trastornos cardiacos				Bradycardia, hemorragia pericárdica

MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17031
CNI 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA M. DAL AIZENSTAT
APODERADA



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 4, conforme a la clasificación por órganos y sistemas.

Plaquetas, hemorragia y coagulación

En el ensayo, los datos de hemorragia se obtuvieron por separado de los acontecimientos adversos.

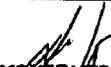
La hemorragia mayor se definió como la aparición de cualquiera de los factores siguientes: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, pérdida de sangre que requiriese de una transfusión de, por lo menos, dos unidades de sangre total o de concentrado de glóbulos rojos, o hemorragia de la que resulta un descenso de la hemoglobina superior a 3 g/dl, o una disminución de la hemoglobina superior a 4 g/dl (ó 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 $< 1/10$).

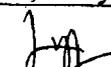
Tanto la hemorragia mayor como la menor fueron significativamente menos frecuentes con bivalirudina que con el grupo de comparación tratado con heparina más inhibidor de la glicoproteína II b/IIIa. La hemorragia mayor ocurrió con más frecuencia en el lugar de punción de la vaina. Otros lugares de hemorragia observados menos frecuentemente, con una incidencia superior al 0,1% (poco frecuente), fueron "otro" lugar de inyección, retroperitoneal, gastrointestinal y oídos, nariz o garganta.

En el estudio, se produjo trombocitopenia en 20 pacientes tratados con bivalirudina (0,7%). La mayoría de estos pacientes había recibido concomitantemente aspirina y clopidogrel, y 10 de cada 20 pacientes habían recibido también un inhibidor de GP IIb/IIIa. No hubo mortalidad entre estos pacientes.

Tabla 4. Datos sobre reacciones adversas. (*Ensayo clínico en pacientes sometidos a ICP*)

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia,	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad reacción anafiláctica y shock, incluyendo	


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prev. 17031
DNI 17.232.405


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL AZEVEDAD
APODERADA



5626

			notificaciones con desenlace mortal	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	Hemorragia intracraneal
Trastornos del oído y del laberinto				Otorragia
Trastornos cardíacos			Angina de pecho, hemorragia pericárdica, taquicardia ventricular, bradicardia	
Trastornos vasculares	Hemorragia menor en cualquier sitio	Hemorragia mayor en cualquier sitio, y trombosis incluyendo notificaciones con desenlace mortal	Hipotensión, trastorno vascular, anomalía vascular	
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, hemorragia gingival, vómitos, hemorragia retroperitoneal, hemorragia gastrointestinal	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, hemorragia faríngea, disnea, hemoptisis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash, urticaria	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de espalda	
Trastornos urinarios y renales			Hematuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de			Hemorragia en el vaso o sitio de administración, dolor en el sitio	


MONTE VERDE S.A.
 FABIAN H. DE DIOS
 Co-Director Técnico
 Mat. N°c. 14178 - Mat. Prov. 17931
 Cnt 17 232.405


MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIAL AZEVEDO
 APODERADA



5626

administra- ción			de administración, dolor de pecho	
---------------------	--	--	---	--

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos se han publicado casos de sobredosis de hasta 10 veces la dosis recomendada. También se han publicado 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 meticulado 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.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

INCOMPATIBILIDADES:

Los medicamentos siguientes no deben administrarse a través de la misma vía intravenosa que la bivalirudina, ya que pueden provocar la formación de turbidez, la formación de micropartículas o la precipitación: alteplasa, clorhidrato de amiodarona, anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, edisilato de proclorperazina, reteplasa, estreptoquinasa e clorhidrato de vancomicina.

Los siguientes seis medicamentos muestran incompatibilidades en determinadas concentraciones con la bivalirudina. En la Tabla 5 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.


MONTE VERDE S.A.
FABIAN M. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
CNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NIHIL AJENSTAD
APODERADA



5626

Tabla 5. Medicamentos con incompatibilidades a determinadas concentraciones con la bivalirudina.

Medicamentos con incompatibilidades según la concentración	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

INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN:

Utilizar procedimientos asépticos para la preparación y administración de Bivalirudina.

Añadir 5 ml de agua estéril para inyección a un frasco ampolla de Bivalirudina y agitar suavemente hasta que se disuelva completamente y la solución sea transparente.

Extraer 5 ml del frasco ampolla y diluir todavía más hasta obtener un volumen total de 50 ml con solución de glucosa al 5%, o solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (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.

CONSERVACIÓN:

Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25°C).

Una vez reconstituido debe conservarse refrigerado a temperatura entre 2° y 8°C, por no más de 24 horas.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 1 Frasco ampolla.

Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° :


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov 17631
DN 17 292 465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUJAL ALIENZSTAD
APODERADA



5626

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov.San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A., Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3921/25, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

M.R. PHARMA S.A., Estados Unidos N° 5105, El Triangulo, Malvinas Argentina, Buenos Aires.

ACONDICIONADO EN:

MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov.San Juan.

ADIUM PHARMA S.A., Ruta 8, Km 17500, Zona América, Local 320, 323, 325 A, 325 B Y 326, Montevideo, República Oriental del Uruguay.


MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mek. Nac 14178 - Mer. Prov. 17631
DNI 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA NIVAL AIZENSTADT
APODERADA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003880-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5626, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AMUPRUX

Nombre/s genérico/s: BIVALIRUDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304 ESQ. BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. ESTADOS UNIDOS Nº 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN, EL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Lugar/es de acondicionamiento: RUTA NACIONAL Nº 40 ENTRE 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, SAN JUAN Y RUTA 8, KM 17500, ZONA AMÉRICA, LOCAL 320, 323, 325 A, 325 B Y 326, MONTEVIDEO, REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: AMUPRUX.

Clasificación ATC: B01AE06.

Indicación/es autorizada/s: BIVALIRUDINA ESTA INDICADO COMO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES ADULTOS QUE SE SOMETAN A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA (ICP) INCLUIDOS LOS PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST QUE SE SOMETEN A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA PRIMARIA. BIVALIRUDINA ESTA ASIMISMO INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ANGINA INESTABLE /INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST (AI/IAMNST) QUE VAN A SER SOMETIDOS A UNA INTERVENCION DE FORMA URGENTE O TEMPRANA. BIVALIRUDINA DEBE SER ADMINISTRADA JUNTO CON ASPIRINA Y CLOPIDOGREL.

Concentración/es: 250.000 mg DE BIVALIRUDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BIVALIRUDINA 250.000 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH, MANITOL 125.00 mg.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA



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

Y PRECINTO DE AL

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C
AL ABRIGO DEL CALOR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado N° **56861**, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 25 SEP 2012 de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5626**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.