































<b>Morte</b>	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
<b>EM</b>	4,9	5,0	0,04 (0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
<b>Revascularização não planejada</b>	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
<b>1 ano</b>					
<b>Isquemia composta</b>	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
<b>Morte</b>	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
<b>EM</b>	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
<b>Revascularização não planejada</b>	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

**Tabela 4. Ensaio ACUTY: Diferença de risco aos 30 dias e 1 ano nos objetivos de isquemia composta e as suas componentes em doentes que receberam ácido acetilsalicílico e clopidogrel segundo o protocolo\***

	Doentes que receberam ácido acetilsalicílico e clopidogrel segundo o protocolo				
	Grupo A Heparina não fracionada/ enoxaparina + inibidor GP IIb/IIIa (N=2842) %	Grupo B Bivalirudina + inibidor GP IIb/IIIa (N=2924) %	B-A Diferença de risco (IC <sub>95</sub> )	Grupo C Apenas bivalirudina (N=2911) %	C-A Diferença de risco (IC <sub>95</sub> )
<b>30 dias</b>					
<b>Isquemia composta</b>	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
<b>Morte</b>	1,4	1,4	0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
<b>EM</b>	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
<b>Revascularização não planejada</b>	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
<b>1 ano</b>					
<b>Isquemia composta</b>	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
<b>Morte</b>	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
<b>EM</b>	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
<b>Revascularização não planejada</b>	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	0,53 (-2,02; 0,96)

\* clopidogrel pré-angiografia ou pré-ICP

A incidência de eventos hemorrágicos até aos 30 dias, tanto da escala ACUTY como da escala TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) na população em intenção de tratar, é apresentada na Tabela 6. A incidência de acontecimentos hemorrágicos, tanto da escala ACUTY como da escala TIMI, até aos 30 dias para a população tratada segundo o protocolo, é apresentada na Tabela 7. A vantagem da bivalirudina em relação à HNF/enoxaparina mais inibidor da GP IIb/IIIa em termos de acontecimentos hemorrágicos foi apenas observada no grupo da bivalirudina em monoterapia.

Ensaio REPLACE-2 (Doentes submetidos a ICP)

Os resultados aos 30 dias com base nos resultados (*endpoints*) quádruplos e triplos, obtidos num ensaio aleatorizado, com dupla ocultação em 6.000 doentes sujeitos a ICP (REPLACE-2) são apresentados na Tabela 5. As definições de hemorragia e os resultados do ensaio REPLACE-2 estão indicados na Tabela 6.

**Tabela 5. Resultados do estudo REPLACE-2: objetivos aos 30 dias (populações em intenção de tratar e segundo o protocolo)**

Objetivos	Intenção de tratar		Segundo o protocolo	
	Bivalirudina (N=2994) %	Heparina + Inibidor GP IIb/IIIa (N=3008) %	Bivalirudina (N=2902) %	Heparina + Inibidor GP IIb/IIIa (N=2882) %
Objetivo quádruplo	9,2	10,0	9,2	10,0
Objetivo triplo*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componentes:				
Morte	0,2	0,4	0,2	0,4
Enfarte do miocárdio	7,0	6,2	7,1	6,4
Hemorragia grave** (com base em critérios não-TIMI – ver secção 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Revascularização não planeada	1,2	1,4	1,2	1,3

\* Exclui o componente hemorragia grave.

\*\* $p < 0,001$

**Tabela 6. Taxas de hemorragia grave em ensaios clínicos dos resultados da bivalirudina aos 30 dias nas populações em intenção de tratar**

	Bivalirudina (%)			Bival + inib. GP IIb/III a (%)	HNF / Enox <sup>1</sup> + Inibidor GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4.612	N = 1.800	N = 4.604	N = 3.008	N = 4.603	N = 1.802
<b>Hemorragia grave definida pelo protocolo</b>	2.4	3.0	5.1	5.3	4.1	5.7	8.8
<b>Hemorragia grave TIMI (não-CABG)</b>	0.4	0.9	1.8	1.8	0.8	1.9	3.2

<sup>1</sup> A enoxaparina a foi utilizada como comparador apenas no ensaio ACUITY.



**Tabela 7. Ensaio ACUTY; acontecimentos hemorrágicos até aos 30 dias para a população de doentes que receberam ácido acetilsalicílico e clopidogrel segundo o protocolo\***

	<b>UFH/enox + inibidor GP IIb/IIIa (N= 2.842)</b> %	<b>Bival + inibidor GP IIb/IIIa (N=2.924)</b> %	<b>Bival. isolada (N=2.911)</b> %
Hemorragia grave pela escala ACUTY	5,9	5,4	3,1
Hemorragia grave pela escala TIMI	1,9	1,9	0,8

\*clopidogrel pré-angiografia ou pré-ICP

### **Definições de hemorragia**

A hemorragia grave no ensaio **REPLACE-2** foi definida como a ocorrência de qualquer uma das seguintes: hemorragia intracraniana, perda de sangue que conduz a uma transfusão de pelo menos duas unidades de sangue inteiro ou de concentrado de eritrócitos ou uma hemorragia que resulta numa diminuição da hemoglobina em mais de 3 g/dl ou numa diminuição da hemoglobina superior a 4 g/dl (ou no hematócrito de 12%) sem que seja identificado um local de hemorragia.

A hemorragia grave no ensaio **ACUTY** foi definida como qualquer uma das seguintes: hemorragia intracraniana, retroperitoneal, intraocular, hemorragia no local de acesso que exija intervenção radiológica ou cirúrgica, hematoma  $\geq 5$  cm de diâmetro no local da punção, redução dos valores de hemoglobina em  $\geq 4$  g/dl sem uma origem evidente de hemorragia, redução dos valores de hemoglobina em  $\geq 3$  g/dl com uma origem evidente de hemorragia, nova intervenção devido a hemorragia, utilização de quaisquer produtos sanguíneos de transfusão.

A **hemorragia grave no estudo HORIZONS** foi também definida utilizando a escala ACUTY. A hemorragia grave na escala **TIMI foi definida** como hemorragia intracraniana ou uma diminuição dos valores de hemoglobina  $\geq 5$  g/dl.

### **Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT) e Trombocitopenia/Síndrome Trombótica Induzida por Heparina (HIT/HITTS)**

Ensaio clínico num pequeno número de doentes forneceram informação limitada sobre o uso de Angiox em doentes com HIT/HITTS.

### **População pediátrica**

No estudo clínico TMC-BIV-07-01, a resposta farmacodinâmica determinada pelo TCA foi consistente com estudos em adultos. O TCA aumentou em todos os doentes – desde recém-nascidos até crianças mais velhas, assim como em adultos – com concentrações crescentes de bivalirudina. Os dados de TCA vs. concentração sugerem tendencialmente uma curva da resposta de concentração mais baixa para adultos em comparação com a de crianças mais velhas (6 anos a < 16 anos) e crianças mais novas (2 anos a < 6 anos), e em crianças mais velhas em comparação com bebés (31 dias a < 24 meses) e recém-nascidos (desde o nascimento até aos 30 dias). Os modelos farmacodinâmicos indicaram que este efeito é devido a um TCA inicial mais elevado em recém-nascidos e bebés do que em crianças mais velhas. Contudo, os valores máximos do TCA em todos os grupos (adultos e todos os grupos pediátricos) convergem para um nível, semelhante, próximo de um TCA de 400 segundos. A utilidade clínica do TCA em recém-nascidos e crianças deve ser considerada com precaução, tendo em atenção o seu estado de desenvolvimento hematológico.

No estudo, observaram-se acontecimentos trombóticos (9/110, 8,2%) e hemorrágicos graves (2/110, 1,8%). Os outros acontecimentos adversos notificados frequentemente foram diminuição do pulso podal, hemorragia no local do cateter, pulso anormal e náuseas (8,2%, 7,3%, 6,4% e 5,5%

respetivamente). Cinco doentes apresentaram uma -contagem de plaquetas pós-inicial no nadir de  $< 150.000$  células/mm<sup>3</sup>, representando uma diminuição  $\geq 50\%$  de plaquetas em relação ao valor inicial. Os cinco eventos foram associados a procedimentos cardíacos adicionais que utilizaram como anticoagulação heparina (n=3) ou a infeções (n=2). Uma análise farmacocinética/farmacodinâmica populacional e um Modelo de Avaliação da Exposição e de Acontecimentos Adversos baseados nos dados deste estudo determinaram que, em doentes pediátricos, a utilização da posologia de adultos, com níveis plasmáticos semelhantes aos que foram atingidos em adultos, estava associada a níveis mais baixos de acontecimentos trombóticos sem impacto nos acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da bivalirudina foram avaliadas e determinou-se que são lineares em doentes sujeitos a intervenção coronária percutânea e em doentes com SCA.

### Absorção

A biodisponibilidade da bivalirudina para utilização intravenosa é completa e imediata. A concentração média da bivalirudina em estado estacionário, após uma perfusão intravenosa constante de 2,5 mg/kg/h, é de 12,4 µg/ml.

### Distribuição

A bivalirudina distribui-se rapidamente entre o plasma e o fluido extracelular. O volume de distribuição em estado estacionário (*steady-state*) é de 0,1 l/kg. A bivalirudina não se liga às proteínas plasmáticas (exceto à trombina) ou aos glóbulos vermelhos.

### Biotransformação

Tratando-se de um peptídeo, é expectável que a bivalirudina seja catabolizada nos seus aminoácidos constituintes, com subsequente reciclagem do aminoácido no *pool* corporal. A bivalirudina é metabolizada pelas proteases, incluindo a trombina. O metabolito principal que resulta da clivagem da ligação Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> da sequência N-terminal efetuada pela trombina não é ativo devido à perda de afinidade para com o local ativo de catabolismo da trombina. Cerca de 20% da bivalirudina é eliminada sem quaisquer alterações pela urina.

### Eliminação

O perfil concentração - tempo que se segue à administração intravenosa é bem descrito através de um modelo bicompartimental. A eliminação tem uma cinética de primeira ordem, com uma semivida terminal de  $25 \pm 12$  minutos em doentes com função renal normal. A depuração correspondente é de cerca de  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg.

### Com compromisso hepático

As propriedades farmacocinéticas da bivalirudina não foram estudadas em doentes com compromisso hepático, mas a sua alteração não é expectável porque a bivalirudina não é metabolizada pelas enzimas hepáticas, tais como as isoenzimas do citocromo P-450.

### Insuficiência renal

A depuração sistémica da bivalirudina diminui com a taxa de filtração glomerular (TFG). A depuração de bivalirudina é semelhante em doentes com uma função renal normal e em doentes com insuficiência renal ligeira. A depuração reduz-se em aproximadamente 20% em doentes com insuficiência renal grave ou moderada e 80% em doentes hemodialisados (Tabela 8).

**Tabela 8. Parâmetros farmacocinéticos para a bivalirudina em doentes com função renal normal e comprometida.**

<b>Função renal (TFG)</b>	<b>Depuração (ml/min/kg)</b>	<b>Semivida (minutos)</b>
Função renal normal ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Insuficiência renal ligeira (60-89 ml/min)	3,4	22
Insuficiência renal moderada (30-59 ml/min)	2,7	34
Insuficiência renal grave (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacientes hemodialisados (fora da hemodiálise)	1,0	3,5 horas

### Idosos

As propriedades farmacocinéticas foram avaliadas em doentes idosos como parte do estudo das propriedades farmacocinéticas renais. Os ajustes da dose para essa faixa etária devem ter como base a função renal, ver secção 4.2.

### Sexo

Não existem quaisquer efeitos sobre as propriedades farmacocinéticas da bivalirudina originados pelo sexo do doente.

### População pediátrica

Num ensaio clínico de 110 doentes pediátricos (recém-nascidos a  $< 16$  anos de idade) submetidos a procedimentos intravasculares percutâneos, avaliou-se a segurança e o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da bivalirudina [TMC-BIV-07-01]. Estudou-se a dose aprovada do *bolus* intravenoso de 0,75 mg/kg, baseada no peso de um adulto, seguida de uma perfusão de 1,75 mg/kg/hora, tendo a análise farmacocinética/farmacodinâmica verificado uma resposta semelhante à dos adultos, embora a depuração normalizada da bivalirudina em função do peso (ml/min/kg) fosse mais elevada em recém-nascidos do que em crianças mais velhas e diminuísse com o aumento da idade.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Dados não clínicos não revelam risco especial para o ser humano com base em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, ou toxicidade sobre a reprodução.

A toxicidade observada em animais durante a exposição repetida ou contínua (de 1 dia a 4 semanas, a níveis de exposição até 10 vezes mais a concentração plasmática clínica em estado estacionário) limitou-se a efeitos farmacológicos exagerados. Uma comparação entre os estudos de dose única e de dose repetida revelou que a toxicidade estava relacionada principalmente com a duração da exposição. Todos os efeitos indesejáveis, primários e secundários, que resultavam de uma atividade farmacológica excessiva, foram revertidos. Os efeitos indesejáveis resultantes de um *stress* fisiológico prolongado em resposta a um estado de coagulação não homeostático, não foram observados após uma curta exposição comparável à da utilização clínica, mesmo com doses bastante mais elevadas.

A bivalirudina destina-se a administração de curta duração, pelo que não existem quaisquer dados sobre o potencial carcinogénico a longo prazo da bivalirudina. No entanto, em ensaios padrão efetuados para esse fim, a bivalirudina não revelou ser mutagénica ou clastogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Hidróxido de sódio a 2% (para ajuste de pH).

## 6.2 Incompatibilidades

Os medicamentos que se seguem não devem ser administrados através da mesma linha de administração intravenosa que a utilizada para a bivalirudina, pois resultará turvação, formação de micropartículas ou precipitação grosseira: alteplase, cloridrato de amiodarona, anfotericina B, cloridrato de clorpromazina (HCl), diazepam, edisilato de procloroperazina, reteplase, estreptoquinase e cloridrato de vancomicina.

Os seguintes seis medicamentos apresentam incompatibilidades dose-concentração com a bivalirudina. A Tabela 9 resume as concentrações destes compostos que são compatíveis e incompatíveis. Os medicamentos incompatíveis com a bivalirudina em concentrações mais elevadas são: cloridrato de dobutamina, famotidina, lactato de haloperidol, cloridrato de labetalol, lorazepam e cloridrato de prometazina.

**Tabela 9. Medicamentos com incompatibilidades dose-concentração com a bivalirudina.**

Medicamentos com incompatibilidades dose-concentração	Concentrações compatíveis	Concentrações incompatíveis
Cloridrato de dobutamina	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidina	2 mg/ml	10 mg/ml
Lactato de haloperidol	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Cloridrato de Labetalol	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Cloridrato de prometazina	2 mg/ml	25 mg/ml

## 6.3 Prazo de validade

4 anos

Solução reconstituída: foi demonstrada a estabilidade físico-química durante a utilização em 24 horas a 2-8°C. Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Solução diluída: foi demonstrada a estabilidade físico-química durante a utilização em 24 horas a 25°C. Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo no entanto ultrapassar as 24 horas a 2-8°C, salvo se a reconstituição/diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Angiox é fornecido sob a forma de pó liofilizado num frasco para injetáveis de vidro de 10 ml (Tipo I) de utilização única, com tampa de borracha de butilo e selado com um vedante de alumínio

Angiox está disponível em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manipulação**

### Instruções para a preparação

Deverão ser utilizadas técnicas assépticas durante a preparação e administração de Angiox.

Adicione 5 ml de água para preparações injetáveis, esterilizada, a um frasco para injetáveis de Angiox e agite suavemente até obter uma dissolução completa e a solução ficar límpida.

Retire 5 ml de solução do frasco para injetáveis e dilua para um volume total de 50 ml de solução injetável de glucose a 5%, ou numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração final de bivalirudina de 5 mg/ml.

A solução reconstituída/diluída deverá ser inspecionada visualmente para verificar a existência de partículas insolúveis em suspensão e de alteração na cor. Não devem ser utilizadas soluções que contenham partículas em suspensão.

A solução reconstituída/diluída deverá ser límpida ou ligeiramente opalescente, sem cor ou levemente amarela.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
REINO UNIDO

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/289/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20.09.2004

Data da última renovação: 23.06.2014

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Hälsa Pharma GmbH, Nikolaus Dürkopp-Str. 4A, 33602 Bielefeld, Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (Ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, Secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

A fim de assegurar a utilização correta de Angiox e para evitar erros de medicação, o Titular da AIM deverá assegurar que todos os prescretores que poderão utilizar e/ou prescrever Angiox recebem formação sobre a posologia e administração. O conjunto do material educacional inclui uma apresentação de diapositivos, cartões de posologia como descrito nas medidas de minimização do risco descritas no PGR, e uma cópia do RCM. Os conjuntos de material educacional serão utilizados em todos os Estados Membros para formação inicial e para reeducação em caso de notificações de administração apenas de bólus sem perfusão subsequente.

O conjunto de diapositivos incluirá a seguinte informação essencial:

- Dose aprovada em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP): O regime posológico autorizado e aprovado de Angiox consiste numa injeção por bólus intravenoso (IV)

de 0,75 mg/kg de peso corporal seguida imediatamente de uma perfusão intravenosa de 1,75 mg/kg/hora, pelo menos durante o período da ICP.

- Angiox deve ser administrado numa dose de bólus seguida imediatamente de uma perfusão intravenosa, mesmo que esteja planeado um procedimento de ICP de curta duração. Não utilize sem diluição.
- Em doentes submetidos a ICP, a bivalirudina DEVE ser administrada inicialmente na forma de um bólus intravenoso seguido imediatamente de uma perfusão. Este regime posológico é necessário para se atingir e manter a concentração plasmática necessária para uma proteção isquémica eficaz durante a ICP. Com base na semivida curta da bivalirudina (25 minutos), a não iniciação imediata de uma perfusão após o bólus de Angiox resultará num período de poucos minutos numa concentração plasmática abaixo do nível necessário.
- No registo ImproveR, observou-se a administração de bólus (sem perfusão subsequente) na prática clínica na UE. Este padrão de administração foi associado a um aumento de acontecimentos isquémicos durante a hospitalização. A segurança e eficácia de um bólus sem a dose de perfusão subsequente de Angiox não foram avaliadas e não é recomendado mesmo que esteja planeado um procedimento de ICP de curta duração.
- Angiox é contraindicado em doentes com insuficiência renal grave [velocidade de filtração glomerular (VFG) <30 ml/min] e em doentes dependentes de diálise.
- Em doentes com insuficiência renal moderada (VFG de 30-59 ml/min), a taxa de perfusão IV deve ser diminuída para 1,4 mg/kg/hora. A dose do bólus continua a ser de 0,75 mg/kg/hora (ou de 0,5 mg/kg em doentes que são submetidos a PCI após terem recebido bivalirudina pré-cateterismo (UA/NSTEMI)).

Os cartões de posologia incluirão a seguinte informação essencial:

- Angiox deve ser administrado numa dose de bólus seguida imediatamente de uma perfusão intravenosa, mesmo que esteja planeado um procedimento de ICP de curta duração.
- Não utilize bivalirudina sem primeiro a diluir.
- Informação tabelada da posologia em função do peso corporal do doente.
- Angiox é contraindicado em doentes com insuficiência renal grave [velocidade de filtração glomerular (VFG) <30 ml/min] e em doentes dependentes de diálise.
- Em doentes com insuficiência renal moderada (VFG de 30-59 ml/min), a taxa de perfusão IV deve ser diminuída para 1,4 mg/kg/hora. A dose do bólus continua a ser de 0,75 mg/kg, ou de 0,5 mg/kg em doentes que são submetidos a PCI após terem recebido bivalirudina pré-cateterismo (UA/NSTEMI).
- Informação sucinta das instruções de preparação e administração.

O Titular da AIM deverá chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente sobre o cartão de posologia e um plano de comunicação, antes da distribuição no Estado Membro.

Recomenda-se a utilização do cartão de posologia de Angiox como guia de referência rápida.

Recomenda-se que os Prestadores de Cuidados de Saúde consultem o Resumo das Características do Medicamento de Angiox para informações completas sobre a posologia.



**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**

**CAIXA EXTERIOR (embalagem de 10 frascos).**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Angiox 250 mg pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão  
bivalirudina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco para injetáveis contém 250 mg de bivalirudina.  
Após reconstituição, 1 ml contém 50 mg de bivalirudina.  
Após diluição, 1 ml contém 5 mg de bivalirudina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, hidróxido de sódio a 2%.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão.  
10 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Pó liofilizado: Não conservar acima de 25°C.

Solução reconstituída: Conservar num frigorífico (2 – 8°C). Não congelar.

Solução diluída: Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer solução não utilizada deverá ser eliminada.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
REINO UNIDO

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/289/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Angiox 250 mg pó para concentrado  
bivalirudina  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

250 mg

**6. OUTRAS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Angiox 250 mg pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão. bivalirudina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Angiox e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Angiox
3. Como utilizar Angiox
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Angiox
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Angiox e para que é utilizado**

Angiox contém uma substância chamada bivalirudina, que é um medicamento antitrombótico. Os antitrombóticos são medicamentos que evitam a formação de coágulos de sangue (trombose).

Angiox é utilizado para tratar doentes:

- Com dores no peito devido a doença cardíaca (Síndrome Coronária Aguda – SCA)
- Submetidos a cirurgia para tratamento de bloqueios dos vasos sanguíneos (angioplastia e/ou intervenção coronária percutânea - ICP).

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Angiox**

##### **Não utilize Angiox**

- Se tem alergia à bivalirudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a hirudinas (outros medicamentos para diluir o sangue).
- Se tem ou tiver tido recentemente hemorragia (sangramento) do estômago, intestinos, bexiga ou outros órgãos, por exemplo se tiver observado sangue anormal nas fezes ou urina (exceto da menstruação).
- Se tem ou teve problemas de coagulação do sangue (uma contagem de plaquetas do sangue baixa).
- Se tem pressão sanguínea (tensão arterial) alta grave.
- Se tem uma infeção do tecido do coração.
- Se tem problemas renais (nos rins) graves ou se for hemodialisado.

Verifique com o seu médico se não tiver certeza.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Angiox.

- se ocorrer hemorragia (neste caso, o tratamento com Angiox será interrompido). Durante todo o tratamento, o médico irá acompanhá-lo para detetar quaisquer sinais de hemorragia.
- se já tiver sido tratado com medicamentos semelhantes a Angiox (ex. lepirudina).
- antes de iniciar a injeção ou a perfusão, o médico informá-lo-á sobre os sinais de reação alérgica. Este tipo de reação é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- se estiver a ser submetido a um tratamento por radiação nas veias que fornecem sangue ao coração (tratamento chamado braquiterapia beta ou gama).

Após ser tratado com Angiox devido a um acontecimento cardíaco, deve permanecer no hospital durante pelo menos 24 horas e deve ser monitorizado para deteção de quaisquer sintomas ou sinais semelhantes aos que lhe lembram o seu acontecimento cardíaco e resultaram na sua hospitalização.

### **Crianças e adolescentes**

- se for uma criança (idade inferior a 18 anos), porque este medicamento não é apropriado para si.

### **Outros medicamentos e Angiox**

Informe o seu médico

- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.
- Se estiver a tomar medicamentos para diluir o sangue ou medicamentos para prevenir coágulos de sangue (anticoagulantes e antitrombóticos, ex., varfarina, dabigatrano, apixabano, rivaroxabano, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Estes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos secundários, tais como hemorragia, quando administrados ao mesmo tempo que Angiox. O resultado da sua análise ao sangue para a varfarina (teste da INR) pode ser afetado por Angiox.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Angiox não deve ser utilizado durante a gravidez, salvo se claramente necessário. O seu médico decidirá se este tratamento é ou não adequado para si. Se está a amamentar, o médico decidirá se deve usar Angiox.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos deste medicamento são conhecidos como sendo de curto prazo. Angiox só é utilizado quando o doente está no hospital. É por isso pouco provável que afete a capacidade de condução e utilização de máquinas.

### **Angiox contém sódio**

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por frasco para injectáveis, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.



### 3. Como utilizar Angiox

O seu tratamento com Angiox será supervisionado por um médico. O médico decidirá a quantidade de Angiox que lhe será administrada, e preparará o medicamento.

A dose administrada depende do seu peso e do tipo de tratamento que está a receber.

#### Dosagem

**Para os doentes com Síndrome Coronária Aguda (SCA) que são tratados por meios médicos, a dose inicial** recomendada é de:

0,1 mg/kg de peso corporal, através de uma injeção intravenosa, seguida de uma perfusão (solução gota-a-gota) numa veia de 0,25 mg/kg de peso corporal, por hora, durante um período até 72 horas.

Se, depois deste tratamento, precisar de uma intervenção coronária percutânea (ICP), a dosagem será aumentada para:

- 0,5 mg/kg de peso corporal por injeção intravenosa seguido de uma perfusão numa veia de 1,75 mg/kg de peso corporal, por hora, durante a ICP.
- No final deste tratamento a perfusão poderá ser reposta para **0,25 mg/kg** de peso corporal, por hora, durante 4-12 horas adicionais.

Se necessitar de ser submetido a cirurgia de *bypass* coronário, ou o tratamento com bivalirudina é interrompido uma hora antes da intervenção, ou será administrada uma dose adicional de 0,5 mg/kg do peso corporal através de injeção, seguida de uma perfusão de 1,75 mg/kg de peso corporal, por hora, durante a cirurgia.

**Para os doentes a começar Intervenção Coronária Percutânea (ICP)** a dose recomendada é de:

- **0,75 mg/kg** de peso corporal através de injeção intravenosa, seguida de imediato de uma perfusão (gota a gota) numa veia de **1,75 mg/kg** de peso corporal, por hora, pelo menos durante a ICP. A perfusão intravenosa pode continuar a esta dose até 4 horas após a ICP e, no caso de doentes com STEMI (aqueles com um tipo grave de ataque cardíaco), a perfusão deve continuar a esta dose até 4 horas. A perfusão pode seguir-se de uma perfusão a uma dose reduzida de 0.25 mg/kg de peso corporal durante 4-12 horas adicionais.

Se existirem problemas renais, poderá ser necessário reduzir a dose de Angiox.

Em idosos, se a função dos rins estiver diminuída, a dose pode ter de ser reduzida.

O seu médico determinará a duração do seu tratamento.

Angiox é administrado por injeção seguida de uma perfusão (solução gota-a-gota) numa veia (nunca no músculo). É administrado e supervisionado por um médico experiente nos cuidados a doentes com doença cardíaca.

#### Se utilizar mais Angiox do que deveria

O seu médico decidirá como o vai tratar, incluindo quando interromper o medicamento, e monitorizará sinais de efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver quaisquer dos seguintes efeitos secundários, potencialmente graves:

- **enquanto estiver no hospital: informe imediatamente o médico ou enfermeiro –**
- **após ter tido alta do hospital: contacte diretamente o seu médico, ou dirija-se imediatamente às urgências do hospital mais próximo -**

O efeito secundário grave mais frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) do tratamento com Angiox é a hemorragia grave que pode ocorrer em qualquer parte no corpo (por exemplo, estômago, sistema digestivo (incluindo vomitar sangue ou ter sangue nas fezes), abdómen, pulmões, virilha, bexiga, coração, olhos, ouvidos, nariz ou cérebro). Esta situação pode, **raramente**, causar um acidente vascular cerebral ou ser fatal. Inchaço ou dor na virilha ou no braço, dor de costas, formação de nódos negros, dores de cabeça, tossir sangue, urina cor-de-rosa ou vermelha, transpiração, sensação de ir desmaiar, enjoo ou tonturas devido a uma tensão arterial baixa podem ser sinais de hemorragia interna. É mais provável que ocorra hemorragia quando Angiox é administrado em associação com outros anticoagulantes ou antitrombóticos (ver secção 2 "Outros medicamentos e Angiox").

- Hemorragia e nódos negros no local da injeção (após tratamento por ICP) podem ser dolorosas. Em casos raros, podem exigir cirurgia para reparar o vaso sanguíneo na virilha (fístula, pseudoaneurisma) (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas). Em casos pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas), o número de plaquetas pode ser baixo o que pode agravar qualquer hemorragia. A hemorragia das gengivas (pouco frequente, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) geralmente não é grave.
- Reações alérgicas são pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) e geralmente não são graves, mas podem agravar-se em algumas circunstâncias e, em casos raros, podem ser fatais devido a tensão arterial baixa (choque). Podem começar com sintomas limitados como comichão, vermelhidão da pele, erupção na pele ou pequenas elevações da pele. Ocasionalmente, estas reações podem ser mais graves com comichão na garganta, aperto na garganta, inchaço dos olhos, da face, da língua ou dos lábios, sons sibilantes ao inspirar (estridor), dificuldade em respirar ou a expirar (pieira).
- Trombose (coágulo de sangue), um efeito secundário pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) que pode resultar em complicações graves ou fatais, tais como ataque de coração. A trombose inclui trombose da artéria coronária (coágulo de sangue nas artérias do coração ou num *stent* que é sentido como um ataque cardíaco que também pode ser fatal) e/ou trombose no cateter, em que ambos são raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

Caso detete quaisquer dos seguintes efeitos secundários, potencialmente menos graves:

- **Enquanto estiver no hospital: avise o médico ou enfermeiro imediatamente-**
- **Depois de ter alta do hospital: consulte primeiro o seu médico. Se não conseguir contactar o seu médico dirija-se imediatamente às urgências do hospital mais próximo-**

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Hemorragia menor

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Anemia (contagem baixa das células do sangue)
- Hematoma (nódos negros)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- náuseas (indisposição) e/ou vômitos

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- aumento dos valores do teste da INR (resultado da análise ao sangue para a varfarina) (ver secção 2, Outros medicamentos e Angiox)
- angina ou dor no peito- batimento lento do coração
- batimento rápido do coração
- falta de ar
- lesão resultante da reperfusão (refluxo lento ou ausente): perturbação do fluxo do sangue nas artérias do coração após terem sido novamente abertas

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V\*

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Angiox**

Como Angiox é um medicamento apenas para uso hospitalar, a conservação de Angiox é da responsabilidade dos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Pó liofilizado: Não conservar acima de 25°C.

Solução reconstituída: Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Solução diluída: Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

A solução deve ser transparente ou levemente opalescente, sem cor ou levemente amarela. O médico verificará a solução, e esta será rejeitada caso contenha partículas em suspensão ou se apresente com alterações na coloração.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Angiox**

- A substância ativa é a bivalirudina.
  - Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de bivalirudina.
  - Após reconstituição (adição de 5 ml de água para preparações injetáveis no frasco para injetáveis para dissolver o pó), 1 ml contém 50 mg de bivalirudina.
  - Após diluição (mistura de 5 ml de solução reconstituída num saco de perfusão [volume total de 50 ml] de solução de glucose ou de solução de cloreto de sódio) 1 ml contém 5 mg de bivalirudina.
- Os outros componentes são manitol e hidróxido de sódio a 2% (para ajuste do pH).

## Qual o aspeto de Angiox e conteúdo da embalagem

Angiox é um pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão (pó para concentrado).  
Angiox é um pó branco a esbranquiçado em frascos para injetáveis de vidro.  
Angiox está disponível em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

The Medicines Company UK Limited  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
REINO UNIDO

### Fabricante

Hälsa Pharma GmbH  
Nikolaus Dürkopp-Str. 4A  
33602 Bielefeld  
ALEMANHA

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel : +32 (0) 80081522  
ou/oder +32 (0) 27006752  
Email/E-Mail :  
medical.information@themedco.com

#### **Lietuva**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. Nr.: +370 880031794  
arba +370 852140678  
El. paštas: medical.information@themedco.com

#### **България**

The Medicines Company UK Ltd  
Тел.: 00800 1103246  
или +359(0) 24916041  
e-mail: medical.information@themedco.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel : +352 80028211  
ou/oder +352 24871691  
Email/E-Mail :  
medical.information@themedco.com

#### **Česká republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +420 800050070  
nebo +420 239018449  
E-mail: medical.information@themedco.com

#### **Magyarország**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. : +36 (0) 680986235  
vagy +36 (0) 617777410  
E-mail : medical.information@themedco.com

#### **Danmark**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.nr.: +45 80251618  
eller +45 43314966  
E-mail : medical.information@themedco.com

#### **Malta**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +356 80062399  
jew +356 27780987  
Email : medical.information@themedco.com

**Deutschland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +49 (0) 8007238819  
oder +49 (0) 69299571318  
E-Mail : medical.information@themedco.com

**Eesti**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. : +372 8000044560  
või +372 8801076  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Ελλάδα**

Ferrer-Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 5281700

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028-Barcelona  
Tel.: +34 93 600 37 00

**France**

The Medicines Company France SAS  
Tél : +33 (0)805542540  
ou + 33 (0)1 41 29 75 75  
ou + 33 (0)1 57 32 92 42  
Email : medical.information@themedco.com

**Hrvatska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
ili +41 44 828 1084  
Email: medical.information@themedco.com

**Ireland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +353 1800812065  
or +353 (0)19075583  
Email : medical.information@themedco.com

**Ísland**

The Medicines Company UK Ltd  
Sími : +354 8007260  
eða +41 44 828 1084  
Netfang : medical.information@themedco.com

**Italia**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +39 800979546  
o +39 (0)291294790  
Email: medical.information@themedco.com

**Nederland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +31 (0) 8003712001  
of +31 (0) 707709201  
Email : medical.information@themedco.com

**Norge**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.: +47 80056935  
eller +47 22310956  
E-post: medical.information@themedco.com

**Österreich**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +43 (0) 800070265  
oder +43 (0) 1206092417  
E-Mail : medical.information@themedco.com

**Polska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +48 800702695  
lub +48 223060790  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Portugal**

Ferrer Portugal, S.A.  
Tel.: +351 21 444 96 00

**România**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
sau +41 44 828 1084  
E-mail : medical.information@themedco.com

**Slovenija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +386 (0) 80080631  
ali +386 (0) 18888602  
E-pošta: medical.information@themedco.com

**Slovenská republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +421 (0 )268622610  
alebo +421 (0) 268622610  
Email : medical.information@themedco.com

**Suomi/Finland**

The Medicines Company UK Ltd  
Puh./tel. +358 (0) 800774218  
tai +358 (0) 972519943  
S-posti: medical.information@themedco.com

**Κύπρος**

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ: Τηλ:  
+357-22677710

**Sverige**

The Medicines Company UK Ltd  
Tfn : +46 (0) 20100527  
eller +46 (0) 859366368  
E-post : medical.information@themedco.com

**Latvija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tālrs. +371 80004842  
vai +371 67859709  
E-pasts: medical.information@themedco.com

**United Kingdom**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : +44 (0)800 587 4149  
or +44 (0)203 684 6344  
Email : medical.information@themedco.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Os profissionais de saúde devem consultar o Resumo das Características do Medicamento no que respeita a informação de prescrição completa.

Angiox é indicado como anticoagulante em doentes adultos sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP), incluindo doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI - *ST segment elevation myocardial infarction*) a ser sujeitos a ICP primária.

Angiox também é indicado para o tratamento de doentes adultos com angina instável/enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (UA/NSTEMI - *Unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction*) propostos para intervenção urgente ou precoce.

Angiox deve ser administrado com ácido acetilsalicílico e clopidogrel.

**Instruções para a preparação**

Deverão ser utilizadas técnicas assépticas durante a preparação e administração de Angiox.

Adicione 5 ml de água para preparações injetáveis, esterilizada, a um frasco para injetáveis de Angiox e agite suavemente até obter uma dissolução completa e a solução ficar límpida.

Retire 5 ml de solução do frasco para injetáveis e dilua para um volume total de 50 ml de solução injetável de glucose a 5%, ou numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração final de bivalirudina de 5 mg/ml.

A solução reconstituída/diluída deverá ser inspecionada visualmente para verificar a existência de partículas insolúveis em suspensão e de alteração na cor. Não devem ser utilizadas soluções que contenham partículas em suspensão.

A solução reconstituída/diluída deverá ser límpida ou ligeiramente opalescente, sem cor ou levemente amarela.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **Incompatibilidades**

Os medicamentos que se seguem não devem ser administrados através da mesma linha de administração intravenosa que a utilizada para a bivalirudina, pois resultará turvação, formação de micropartículas ou precipitação grosseira: alteplase, cloridrato de amiodarona, anfotericina B, cloridrato de cloropromazina (HCl), diazepam, edisilato de procloroperazina, reteplase, estreptoquinase e cloridrato de vancomicina.

Os seguintes seis medicamentos apresentam incompatibilidades dose-concentração com a bivalirudina. Ver secção 6.2 para o resumo das concentrações destes compostos que são compatíveis e incompatíveis. Os medicamentos incompatíveis com a bivalirudina em concentrações mais elevadas são: cloridrato de dobutamina, famotidina, lactato de haloperidol, cloridrato de labetalol, lorazepam e cloridrato de prometazina.

## **Contraindicações**

Angiox é contraindicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a hirudinas
- com hemorragia ativa ou risco acrescido de hemorragia devido a perturbações na hemostase e/ou perturbações irreversíveis da coagulação
- com hipertensão grave não controlada
- endocardite bacteriana subaguda
- com insuficiência renal grave (TFG <30 ml/min) e doentes hemodialisados.  
(ver secção 4.3 do RCM)

## **Posologia**

Doentes sujeitos a ICP, incluindo doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) sujeitos a ICP primária

A dose recomendada de bivalirudina em doentes sujeitos a ICP é um *bolus* intravenoso de 0,75 mg/kg peso corporal, seguido de imediato por uma perfusão intravenosa a uma taxa de 1,75 mg/kg peso corporal/hora, durante pelo menos o tempo da cirurgia. A perfusão de 1,75 mg/kg do peso corporal/hora pode ser continuada até um máximo de 4 horas após a ICP e a uma dose reduzida de 0,25 mg/kg de peso corporal/hora durante 4-12 horas adicionais, conforme clinicamente necessário. Em doentes com STEMI, a perfusão de 1,75 mg/kg de peso corporal/hora deve ser continuada até um máximo de 4 horas após a ICP e continuada a uma dose reduzida de 0,25 mg/kg/hora durante 4-12 horas adicionais, conforme clinicamente necessário (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados após a ICP primária para deteção de sinais e sintomas de isquémia do miocárdio.

Doentes com angina instável/enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (UA/NSTEMI)

A dose inicial de bivalirudina recomendada em doentes sob tratamento médico com síndrome coronária aguda (SCA) é um *bolus* intravenoso de 0,1 mg/kg seguido de uma perfusão de 0,25 mg/kg/h. Doentes sob cuidados médicos poderão continuar a perfusão de 0,25 mg/kg/h até às 72 horas.

**Caso** se proceda a uma ICP em doentes sob tratamento médico, um *bolus* adicional de 0,5 mg/kg de bivalirudina deve ser administrado antes da cirurgia, e a perfusão aumentada para 1,75 mg/kg/h durante a cirurgia.

Após a ICP, a dose de perfusão reduzida de 0,25 mg/kg/h pode ser retomada durante 4 a 12 horas, conforme clinicamente necessário.

Em doentes com indicação para cirurgia *off pump* de transplante anastomótico da artéria coronária (CABG – *Coronary Artery Bypass Graft*), a perfusão intravenosa de bivalirudina deve ser continuada até à altura da cirurgia. Imediatamente antes da cirurgia, deve ser administrado um *bolus* de 0,5 mg/kg seguido de uma perfusão intravenosa de 1,75 mg/kg/h durante o tempo da cirurgia.

Em doentes com indicação para cirurgia *on pump* de CABG, a perfusão intravenosa de bivalirudina deve ser continuada até 1 hora antes da cirurgia, após a qual deverá ser interrompida a perfusão e o doente tratado com heparina não fracionada (HNF).

Para assegurar a administração apropriada de bivalirudina, o medicamento completamente dissolvido, reconstituído e diluído deve ser cuidadosamente misturado antes da administração (ver secção 6.6). A dose de *bolus* deve ser administrada sob a forma de uma injeção intravenosa rápida para assegurar que todo o *bolus* chega ao doente antes do início do procedimento.

As linhas de perfusão intravenosa devem ser irrigadas com bivalirudina para assegurar a continuidade da perfusão do medicamento após a libertação do *bolus*.

A dose de perfusão deve ser iniciada imediatamente após a administração da dose de *bolus*, para assegurar que é libertada no doente antes do procedimento, e deve ser continuada sem interrupções durante todo o procedimento. A segurança e eficácia de um *bolus* único de bivalirudina, sem a perfusão subsequente, não foram avaliadas e este não é recomendado mesmo que esteja planeado apenas um procedimento de ICP de curta duração.

Um aumento do tempo de coagulação ativado (TCA) pode ser utilizado como indicação de que a bivalirudina foi administrada ao doente.

#### *Insuficiência renal*

Angiox é contraindicado em doentes com insuficiência renal grave (TFG <30 ml/min) e também em doentes dependentes de diálise (ver secção 4.3).

Em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada, a dose na SCA (*bolus* 0,1 mg/kg/ perfusão 0,25 mg/kg/h) não deve ser ajustada.

Os doentes com insuficiência renal moderada (TFG 30-59 ml/min) sujeitos a ICP (quer sejam ou não tratados com bivalirudina para SCA) devem receber uma taxa mais baixa de perfusão de 1,4 mg/kg/h. A dose de *bolus* deve continuar a ser a acima descrita em SCA e ICP.

#### *Comprmissso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose.

(para mais informações sobre posologia ver secção 4.2 do RCM)

#### **Prazo de validade**

4 anos

Solução reconstituída: foi demonstrada a estabilidade físico-química durante a utilização em 24 horas a 2-8°C. Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Solução diluída: foi demonstrada a estabilidade físico-química durante a utilização em 24 horas a 25°C. Não conservar acima de 25°C. Não congelar.