ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão (pó para concentrado).

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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.

4.2 Posologia e modo de administração

Angiox deve ser administrado por um médico com experiência em cuidados coronários agudos ou em cirurgia coronária.

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 de 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 de peso corporal/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.

Os valores de TCA após 5 minutos da administração da dose de bivalirudina são, em média, de 365 +/- 100 segundos. Se o TCA de 5 minutos for inferior a 225 segundos, deverá ser administrada uma segunda dose de *bolus* de 0,3 mg/kg.

Quando o valor de TCA for superior a 225 segundos, não é necessária uma monitorização adicional desde que a dose de perfusão de 1,75 mg/kg/h seja administrada corretamente.

Nos casos em que é observado um aumento insuficiente do TCA, deve considerar-se a possibilidade de erro de medicação, por exemplo mistura inadequada de Angiox ou falha no equipamento de administração intravenosa.

A bainha arterial pode ser removida 2 horas após a interrupção da perfusão de bivalirudina sem monitorização da anticoagulação.

Utilização com outra terapêutica anticoagulante

Em doentes com STEMI submetidos a ICP primária, a terapêutica padrão adjuvante pré-hospitalar deve incluir clopidogrel e pode incluir a administração precoce de HNF (ver secção 5.1).

Os doentes podem iniciar Angiox 30 minutos após interrupção da heparina não fracionada administrada por via intravenosa, ou 8 horas após interrupção da heparina de baixo peso molecular administrada por via subcutânea.

Angiox pode ser utilizado em conjunto com um inibidor da GP IIb/IIIa. Para mais informações sobre a utilização de bivalirudina com ou sem um inibidor da GP IIb/IIIa, ver secção 5.1.

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.

Os doentes com insuficiência renal devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais clínicos de hemorragia durante a ICP, dado que a depuração de bivalirudina está diminuída nestes doentes (ver secção 5.2).

Se o TCA aos 5 minutos for inferior a 225 segundos, deve ser administrada uma segunda dose em *bolus* de 0,3 mg/kg e o TCA novamente verificado 5 minutos após a administração da segunda dose de *bolus*. Nos casos em que é observado um aumento insuficiente do TCA, deve considerar-se a possibilidade de erro de medicação, por exemplo mistura inadequada de Angiox ou falha no equipamento de administração intravenosa.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose. Estudos farmacocinéticos indicam que o metabolismo a nível hepático da bivalirudina é limitado, pelo que não foram efetuados estudos específicos relativamente à segurança e eficácia da bivalirudina em doentes com compromisso hepático.

População idosa

Deve tomar-se especial atenção devido ao risco de hemorragia nos idosos por causa da diminuição da função renal relacionada com a idade. Os ajustes da dose neste grupo etário devem ser efetuados com base na função renal.

Doentes pediátricos

Não existe atualmente indicação para a utilização de Angiox em crianças com idade inferior a 18 anos e não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 e 5.2.

Modo de administração

Angiox destina-se a ser administrado por via intravenosa.

Angiox deve ser reconstituído inicialmente para se obter uma solução de 50 mg/ml de bivalirudina. O produto reconstituído deve então ser novamente diluído para um volume total de 50 ml, para se obter uma solução de 5 mg/ml de bivalirudina.

O produto reconstituído e diluído deve ser cuidadosamente misturado antes da administração.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 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.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Angiox não se destina a utilização intramuscular. Não administrar intramuscularmente.

Hemorragia

Os doentes devem ser cuidadosamente observados relativamente a sintomas e sinais de hemorragia durante o tratamento, especialmente se a bivalirudina for administrada em associação com outro anticoagulante (ver secção 4.5). Embora a maior parte das hemorragias associadas à bivalirudina ocorra no local de punção arterial em doentes submetidos a ICP, a hemorragia poderá ocorrer em qualquer local durante o tratamento. Diminuições inexplicáveis do hematócrito, da hemoglobina ou da pressão sanguínea podem ser uma indicação de hemorragia. O tratamento deve ser interrompido se se verificar ou suspeitar de hemorragia.

Não se conhece qualquer antídoto para a bivalirudina, mas o seu efeito desaparece rapidamente ($t_{1/2}$ é de 25 ± 12 minutos).

Perfusões de bivalirudina prolongadas após ICP em doses recomendadas não foram associadas a uma taxa de hemorragia aumentada (ver secção 4.2).

Administração concomitante com inibidores plaquetários ou com anticoagulantes

É expectável que a associação com medicamentos anticoagulantes aumente o risco de hemorragia (ver secção 4.5). Quando a bivalirudina é associada a um inibidor plaquetário ou a um medicamento anticoagulante, os parâmetros clínicos e biológicos da hemostase devem ser monitorizados regularmente.

Nos doentes medicados com varfarina que são tratados com bivalirudina, deve considerar-se a monitorização da Razão Normalizada Internacional (INR), para assegurar que esta volta aos níveis anteriores ao tratamento, após a interrupção do tratamento com bivalirudina.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico foram notificadas como pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) em ensaios clínicos. Deverão ser tomadas todas as precauções para lidar com estes casos. Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, tais como placas de urticária, urticária generalizada, opressão torácica, pieira, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque, deverão ser aplicados os padrões médicos atuais para tratamento do choque. Foi notificada muito raramente ($\leq 1/10.000$) anafilaxia, incluindo choque anafilático com um desfecho fatal, na experiência pós-comercialização (ver secção 4.8).

O aparecimento de anticorpos positivos à bivalirudina relacionado com o tratamento é raro e não foi associado a evidências clínicas de reações alérgicas ou anafiláticas. Devem tomar-se precauções nos doentes previamente tratados com lepirudina que tenham desenvolvido anticorpos a esta substância.

Trombose aguda do *stent*

A trombose aguda do *stent* (<24 horas) foi observada em doentes com STEMI submetidos a ICP primária e foi tratada efetuando a revascularização do vaso alvo (RVA) (ver secções 4.8 e 5.1). A maioria destes casos não foram fatais. Este risco aumentado de trombose aguda do *stent* foi observado durante as primeiras 4 horas após o final do procedimento em doentes que interromperam a perfusão de bivalirudina no final do procedimento ou que receberam uma perfusão continuada a uma dose reduzida de 0,25 mg/kg/h (ver secção 4.2). Os doentes devem permanecer durante pelo menos 24 horas numa unidade com capacidade para controlar as complicações isquémicas e devem ser cuidadosamente monitorizados após a ICP primária para deteção de sinais e sintomas consistentes com isquémia do miocárdio.

Braquiterapia

Foi observada a formação de trombos durante os procedimentos de braquiterapia gama simultâneos com a utilização de Angiox.

Angiox deve ser utilizado com precaução durante os procedimentos de braquiterapia beta.

Excipiente

Angiox contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram conduzidos estudos de interação com inibidores da agregação plaquetária, incluindo ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatide ou tirofiban. Os resultados não sugerem quaisquer interações farmacodinâmicas com estes medicamentos.

Do conhecimento existente sobre o respetivo mecanismo de ação, a utilização combinada de medicamentos anticoagulantes (heparina, varfarina, trombolíticos ou antiagregantes plaquetários) poderá aumentar o risco de hemorragia.

Em qualquer dos casos, quando a bivalirudina se combina com um inibidor da agregação plaquetária ou um anticoagulante, os parâmetros clínicos e biológicos de hemostase devem ser regularmente monitorizados.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização da bivalirudina em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário / fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Angiox não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija o tratamento com bivalirudina.

Amamentação

Desconhece-se se a bivalirudina é excretada para o leite materno. Angiox deverá ser administrado com precaução a mulheres que amamentam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Angiox sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

- As reações adversas graves e fatais mais frequentes são hemorragia grave (hemorragia no local de acesso e noutras locais que não o local de acesso, incluindo hemorragia intracraniana) e hipersensibilidade, incluindo choque anafilático. Trombose da artéria coronária e trombose do *stent* coronário com enfarte do miocárdio e trombose do cateter também foram notificadas raramente. Erros de administração podem causar trombose fatal.
- Em doentes medicados com varfarina, a INR aumenta com a administração de bivalirudina.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas causadas pela bivalirudina nos ensaios HORIZONS, ACUTY, REPLACE-2 e na experiência pós-comercialização estão indicadas por classe de sistema de órgãos na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas causadas pela bivalirudina nos ensaios HORIZONS, ACUTY, REPLACE-2 e na experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muito raros < 1/10.000
Doenças do sangue e do sistema linfático		Diminuição da hemoglobina	Trombocitopenia, anemia		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade, incluindo reação anafilática e choque, incluindo notificações com resultado fatal		
Doenças do sistema nervoso			Cefaleias	Hemorragia intracraniana	
Afeções oculares				Hemorragia intraocular	
Afeções do ouvido e do labirinto				Hemorragia auricular	

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muito raros < 1/10.000
Cardiopatias				Tamponamento cardíaco, Hemorragia pericárdica, Enfarte do miocárdio, Trombose de artéria coronária, Bradicardia, Taquicardia ventricular, Angina de peito, Dor no peito	
Vasculopatias	Hemorragia ligeira em qualquer local	Hemorragia grave em qualquer local incluindo notificações com resultado fatal	Hematoma, hipotensão	Trombose do <i>stent</i> coronário incluindo notificações com resultado fatal ^c Trombose incluindo notificações com resultado fatal Fístula arteriovenosa, Trombose do cateter, pseudoaneurisma vascular	Síndrome compartimental ^{a, b}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Epistaxe Hemoptise Hemorragia faríngea	Hemorragia pulmonar Dispneia ^a	
Doenças gastrointestinais			Hemorragia gastrointestinal (incluindo hematemeses, melena, hemorragia esofágica, hemorragia anal), hemorragia retroperitoneal, hemorragia gengival, náuseas	Hemorragia peritoneal Hematoma retroperitoneal, vômitos	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Equimose		Erupção cutânea, urticária	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lombalgia Dor na região inguinal	
Doenças renais e urinárias			Hematúria		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muito raros < 1/10.000
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Hemorragia no local de acesso Hematoma no local da punção venosa ≥5 cm, Hematoma no local da punção venosa <5 cm,		Reações no local de injeção (desconforto no local de injeção, dor no local de injeção, reação no local da punção)	
Exames complementares de diagnóstico				Aumento da INR ^d	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Lesão resultante da reperfusão (refluxo lento ou ausente), Contusão	

- a. RAMs identificadas na experiência pós-comercialização
b. Foi notificada síndrome compartimental como complicação de hematoma do antebraço após administração de bivalirudina através de via de acesso radial na experiência pós-comercialização
c. São dadas mais informações sobre trombose do *stent* na secção 4.8. Ensaio HORIZONS (Doentes com STEMI submetidos a ICP primária). Para instruções sobre a monitorização de trombose aguda do *stent*, ver secção 4.4.
d. A secção 4.4 descreve as precauções a tomar para monitorização da INR quando a bivalirudina é coadministrada com varfarina.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia

Em todos os estudos clínicos, os dados referentes a hemorragias foram coligidos separadamente das reações adversas e estão resumidos na Tabela 6 juntamente com as definições de hemorragia utilizadas em cada estudo.

Ensaio HORIZONS (Doentes com STEMI submetidos a ICP primária)

Plaquetas, hemorragia e coagulação

No estudo HORIZONS, as hemorragias graves e ligeiras ocorreram frequentemente (≥1/100 a <1/10). A incidência de hemorragias graves e ligeiras foi significativamente menor em doentes tratados com bivalirudina *versus* doentes tratados com heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. A incidência de hemorragia grave está indicada na Tabela 6. As hemorragias graves ocorreram mais frequentemente no local de punção da bainha. O acontecimento mais frequente foi um hematoma <5 cm no local de punção.

No estudo HORIZONS, a trombocitopenia foi notificada em 26 (1,6%) dos doentes tratados com bivalirudina e em 67 (3,9%) dos doentes tratados com heparina mais um inibidor da GP IIb/IIIa. Todos os doentes tratados com bivalirudina receberam ácido acetilsalicílico concomitantemente, todos, com exceção de 1, receberam clopidogrel e 15 também receberam um inibidor da GP IIb/IIIa.

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

Os seguintes dados baseiam-se num estudo clínico da bivalirudina efetuado em 13.819 doentes com SCA: 4.612 doentes foram aleatorizados para apenas bivalirudina, 4.604 doentes aleatorizados para bivalirudina mais inibidor da GP IIb/IIIa e 4.603 doentes aleatorizados para heparina não fracionada ou enoxaparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. As reações adversas manifestaram-se com maior frequência em mulheres e doentes com mais de 65 anos em ambos os grupos comparativos da bivalirudina e da heparina, relativamente aos doentes masculinos ou aos mais novos.

Aproximadamente 23,3 % dos doentes a quem foi administrada bivalirudina experimentaram pelo menos um acontecimento adverso e 2,1 % experimentaram uma reação adversa. Na Tabela 1, estão indicadas as reações adversas da bivalirudina por classes de sistema de órgãos.

Plaquetas, hemorragia e coagulação

No ensaio ACUTY, os dados referentes a hemorragias foram recolhidos separadamente das reações adversas.

Hemorragias graves foram definidas como qualquer uma das seguintes: hemorragia intracraniana, retroperitoneal, intraocular ou no local de acesso exigindo intervenção radiológica ou cirúrgica, hematoma no local de punção com um diâmetro ≥ 5 cm, diminuição da concentração de hemoglobina ≥ 4 g/dl sem uma origem evidente de hemorragia, diminuição da concentração de hemoglobina ≥ 3 g/dl com uma origem evidente de hemorragia, nova intervenção devido a hemorragia ou utilização de transfusão de qualquer tipo de produto derivado do sangue. Hemorragias ligeiras foram definidas como qualquer acontecimento hemorrágico observado que não correspondesse aos critérios de uma hemorragia grave. As hemorragias ligeiras ocorreram com muita frequência ($\geq 1/10$) e as hemorragias graves foram frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

As frequências de hemorragia grave são indicadas na Tabela 6 para a população em intenção de tratar (ITT – *intention to treat*) e na Tabela 7 para a população segundo o protocolo (doentes a receber clopidogrel e ácido acetilsalicílico). Tanto as hemorragias graves como as ligeiras foram significativamente menos frequentes com bivalirudina em monoterapia, do que nos grupos da heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa e da bivalirudina mais inibidor da GP IIb/IIIa. Foram observadas reduções semelhantes nas hemorragias em doentes que passaram de uma terapêutica com heparina para a bivalirudina (N = 2.078).

As hemorragias graves ocorreram com mais frequência no local de punção da bainha. Outros locais de hemorragia, observados com menor frequência, com hemorragia superior a 0,1% (pouco frequente) incluíram “outro” local de punção, retroperitoneal, gastrointestinal, ouvido, nariz ou garganta.

Foi notificada trombocitopenia em 10 doentes tratados com bivalirudina que participaram no estudo ACUTY (0,1%). A maioria destes doentes recebeu tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, e 6 de um total de 10 doentes também receberam um inibidor da GP IIb/IIIa. A mortalidade entre estes doentes foi nula.

Ensaio REPLACE-2 (Doentes sujeitos a ICP)

Os seguintes dados baseiam-se num estudo clínico de bivalirudina em 6.000 doentes submetidos a ICP, metade dos quais foram tratados com bivalirudina (REPLACE-2). Os acontecimentos adversos manifestaram-se com maior frequência em mulheres e doentes com mais de 65 anos em ambos os grupos comparativos da bivalirudina e da heparina, relativamente aos doentes de sexo masculino ou mais novos.

Cerca de 30% dos doentes que receberam bivalirudina tiveram pelo menos um acontecimento adverso e 3% referiram uma reação adversa ao medicamento. Na Tabela 1 estão indicadas as reações adversas da bivalirudina por classes de sistemas de órgãos.

Plaquetas, hemorragia e coagulação

No estudo REPLACE-2, os dados referentes a hemorragias foram recolhidos separadamente dos acontecimentos adversos. As taxas das hemorragias graves na população em intenção de tratar do estudo estão indicadas na Tabela 6.

Hemorragias graves foram definidas como a ocorrência de qualquer um dos seguintes: hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal, perda de sangue exigindo uma transfusão de pelo menos duas unidades de sangue total ou de concentrado de eritrócitos ou hemorragia causando uma diminuição da hemoglobina de mais de 3 g/dl ou uma diminuição da hemoglobina superior a 4 g/dl (ou 12% do hematócrito) sem um local de hemorragia identificado. Hemorragias ligeiras foram definidas como qualquer acontecimento observado de hemorragia que não correspondia aos critérios de uma hemorragia grave. As hemorragias ligeiras ocorreram com muita frequência ($\geq 1/10$) e as hemorragias graves foram frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Tanto as hemorragias graves como as ligeiras foram significativamente menos frequentes com a bivalirudina do que no grupo comparativo de heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. Hemorragias graves ocorreram com mais frequência no local de punção da bainha. Outros locais de hemorragia, observados com menor frequência, com hemorragia superior a 0,1% (pouco frequente) incluíram “outro” local de punção, retroperitoneal, gastrointestinal, ouvido, nariz ou garganta.

No estudo REPLACE-2, a trombocitopenia ocorreu em 20 doentes tratados com bivalirudina (0,7%). A maioria destes doentes foi medicada concomitantemente com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, e 10 em 20 doentes foram também medicados com um inibidor da GP IIb/IIIa. A mortalidade entre estes doentes foi nula.

Acontecimentos cardíacos agudos

Ensaio HORIZONS (Doentes com STEMI submetidos a ICP primária)

Os seguintes dados baseiam-se num estudo clínico da bivalirudina em doentes com STEMI submetidos a ICP primária; 1.800 doentes foram aleatorizados para bivalirudina em monoterapia, 1.802 foram aleatorizados para heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. As reações adversas graves foram notificadas mais frequentemente no grupo de heparina mais GP IIb/IIIa do que no grupo tratado com bivalirudina.

Um total de 55,1% dos doentes tratados com bivalirudina teve pelo menos um acontecimento adverso e 8,7% uma reação adversa medicamentosa. As reações adversas medicamentosas com a bivalirudina são indicadas por classes de sistemas de órgãos na Tabela 1. A incidência de trombose do *stent* nas primeiras 24 horas foi de 1,5% em doentes medicados com bivalirudina versus 0,3% em doentes medicados com HNF mais inibidor da GP IIb/IIIa ($p=0,0002$). Ocorreram duas mortes após trombose aguda do *stent*, 1 em cada grupo do estudo. A incidência de trombose aguda do *stent* entre as 24 horas e os 30 dias foi de 1,2% em doentes medicados com bivalirudina versus 1,9% em doentes medicados com HNF e inibidor das GP IIb/IIIa ($p=0,1553$). Ocorreu um total de 17 mortes após trombose subaguda do *stent*, 3 no grupo da bivalirudina e 14 no grupo da HNF mais GP IIb/IIIa. Não se observou uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de trombose do *stent* entre os grupos de tratamento aos 30 dias ($p=0,3257$) e 1 ano ($p=0,7754$).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram relatados em ensaios clínicos casos de sobredosagem até 10 vezes a dose recomendada. Também foram registadas doses únicas de *bolus* de bivalirudina até 7,5 mg/kg. Observou-se hemorragia em algumas notificações de sobredosagem.

Em casos de sobredosagem, o tratamento com bivalirudina deve ser imediatamente interrompido e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado relativamente a sinais de hemorragia.

Caso ocorra uma hemorragia grave, o tratamento com bivalirudina deve ser imediatamente interrompido. Não se conhece qualquer antídoto para a bivalirudina. No entanto, esta substância é hemodialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, inibidores diretos da trombina, código ATC: B01AE06.

Mecanismo de ação

Angiox contém bivalirudina, um inibidor da trombina, direto e específico, que se liga ao sítio ativo e à zona externa de ligação aos aniões, tanto da trombina solúvel, como da trombina ligada ao coágulo.

A trombina desempenha um papel fundamental no processo trombótico, atuando pela clivagem do fibrogénio em monómeros de fibrina e pela ativação do Fator XIII em Fator XIIIa, permitindo assim que a fibrina desenvolva uma matriz de ligações covalentes cruzadas, que estabiliza o trombo. A trombina também ativa os Fatores V e VIII, promovendo uma formação adicional de trombina, e ativa as plaquetas, estimulando a agregação e a libertação dos grânulos. A bivalirudina inibe cada um destes efeitos da trombina.

A ligação da bivalirudina à trombina, e logo a sua atividade, é reversível visto que a trombina efetua uma clivagem lenta da ligação Arg3-Pro4 da bivalirudina, resultando na recuperação da funcionalidade do sítio ativo da trombina. Assim, a bivalirudina atua inicialmente como um inibidor total não-competitivo da trombina, mas modifica-se ao longo do tempo para se tornar num inibidor competitivo. Desta forma, permite que as moléculas de trombina inicialmente inibidas interajam com outros substratos da coagulação e, se necessário, que esta se dê.

Estudos *in vitro* indicam que a bivalirudina inibe a trombina solúvel (livre) e a ligada ao coágulo. A bivalirudina permanece ativa, não se deixando neutralizar por produtos da reação de libertação das plaquetas.

Estudos *in vitro* demonstraram ainda que a bivalirudina prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT), o tempo de trombina (TT) e o tempo da protrombina (PT) do plasma humano normal de uma forma dependente da concentração, e que a bivalirudina não induz a resposta de agregação plaquetária contra soros de doentes com antecedentes de Trombocitopenia/Síndrome Trombótica Induzida por Heparina (HIT/HITTS – *Heparin-Induced Thrombocytopenia / Thrombosis Syndrome*).

Em voluntários saudáveis e em doentes, a bivalirudina apresenta uma atividade anticoagulante dependente da dose e da concentração, conforme se pode verificar pelo prolongamento de TCA, aPTT, PT, INR e TT. A administração intravenosa da bivalirudina produz um efeito anticoagulante mensurável num período de minutos.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos da bivalirudina podem ser avaliados utilizando parâmetros de medição da anticoagulação incluindo o TCA. O valor TCA está correlacionado positivamente com a dose e com a concentração no plasma da bivalirudina administrada. Os dados de 366 doentes indicam que o TCA não é afetado pelo tratamento concomitante com um inibidor GP IIb/IIIa.

Eficácia e segurança clínicas

Nos estudos clínicos efetuados, a bivalirudina demonstrou que origina um processo de anticoagulação adequado durante a ICP.

Ensaio HORIZONS (Doentes com STEMI submetidos a ICP primária)

O ensaio HORIZONS foi um ensaio multicêntrico prospetivo, com dois grupos de tratamento, com oclusão única e aleatorizado, para estabelecer a segurança e a eficácia da bivalirudina em doentes com STEMI submetidos a uma estratégia de ICP primária com implantação de *stent*, o qual podia ser um *stent* revestido por polímero que liberta lentamente paclitaxel (TAXUS™ Express2™) ou um *stent* idêntico, apenas de metal, sem revestimento. Um total de 3.602 doentes foram aleatorizados para receber bivalirudina (1.800 doentes) ou heparina não fracionada mais um inibidor da GP IIb/IIIa (1.802 doentes). Todos os doentes receberam ácido acetilsalicílico e clopidogrel, com mais do dobro dos doentes (aproximadamente 64%) a receber uma dose inicial de 600 mg de clopidogrel, em vez de uma dose de inicial de 300 mg de clopidogrel. Aproximadamente 66% dos doentes foram previamente tratados com heparina não fracionada.

A dose de bivalirudina utilizada em HORIZONS foi a mesma que foi utilizada no estudo REPLACE-2 (um *bolus* de 0,75 mg/kg seguido de uma perfusão de 1,75 mg/kg de peso corporal/hora). Um total de 92,9% dos doentes tratados foi submetido a ICP primária como estratégia primária de tratamento.

A análise e os resultados do ensaio HORIZONS aos 30 dias para a população em intenção de tratar (ITT) são apresentados na Tabela 2. Os resultados ao fim de 1 ano foram consistentes com os resultados aos 30 dias.

As definições de hemorragia e os objetivos do ensaio HORIZONS são apresentados na Tabela 6.

Tabela 2. Resultados aos 30 dias do estudo HORIZONS (população em intenção de tratar)

Objetivo	Bivalirudina (%)	Heparina não fracionada + inibidor da GP IIb/IIIa (%)	Risco relativo [IC95]	valor <i>p</i> *
	N = 1.800	N = 1.802		
Composto aos 30 dias				
MACE 1	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Hemorragia grave 2	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Componentes isquémicos				
Morte por todas as causas	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Novo enfarte	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularização de vaso alvo isquémico	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Acidente vascular cerebral	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Valor *p* de superioridade.

1 Acontecimentos cardíacos/isquêmicos graves (MACE – *Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events*) foram definidos como a ocorrência de qualquer um dos seguintes: morte, novo enfarte, acidente vascular cerebral ou revascularização de vaso alvo isquêmico.

2 Hemorragia grave foi definida utilizando a escala de hemorragia ACUITY.

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

O ensaio ACUITY foi um estudo prospetivo aleatorizado e aberto, de bivalirudina com ou sem inibidor GP IIb/IIIa (Grupos B e C, respetivamente) *versus* heparina não fracionada ou enoxaparina com inibidor GP IIb/IIIa (Grupo A) em 13.819 doentes com SCA de alto risco.

Nos Grupos B e C do ensaio ACUITY, a dose recomendada de bivalirudina foi de um *bolus* intravenoso inicial pós-aleatorização de 0,1 mg/kg seguido por uma perfusão intravenosa contínua de 0,25 mg/kg/h durante a angiografia ou conforme clinicamente recomendado.

Para os doentes submetidos a ICP, administrou-se um bolus intravenoso adicional de 0,5 mg/kg de bivalirudina e a taxa de perfusão intravenosa aumentada para 1,75 mg/kg/h.

No Grupo A do ensaio ACUITY, foi administrada heparina não fracionada ou enoxaparina de acordo com as respetivas orientações para o tratamento da SCA em doentes com UA e NSTEMI. Os doentes dos Grupos A e B também foram aleatorizados para receber um inibidor GP IIb/IIIa logo na altura da aleatorização (antes da angiografia) ou na altura da ICP. Um total de 356 (7,7%) de doentes aleatorizados para o Grupo C também recebeu inibidor GP IIb/IIIa.

Os doentes com características de alto risco dentro da população do ACUITY que precisavam obrigatoriamente de angiografia num prazo de 72 horas foram distribuídos pelos três grupos de tratamento. Aproximadamente 77% dos doentes sofreram de isquémia recorrente, aproximadamente 70% registaram alterações dinâmicas no ECG ou biomarcadores cardíacos elevados, aproximadamente 28% sofriam de diabetes e aproximadamente 99% dos doentes foram submetidos a angiografia num prazo de 72 horas.

Após avaliação angiográfica, os doentes foram triados quer para cuidados médicos (33%), ICP (56%) ou CABG (11%). A terapêutica antiplaquetária adicional utilizada no estudo incluía ácido acetilsalicílico e clopidogrel.

A análise primária e os resultados do ACUITY a 30 dias e a 1 ano para a população em intenção de tratar (ITT) e para os doentes que receberam ácido acetilsalicílico e clopidogrel, conforme o protocolo (pré-angiografia ou pré-ICP) apresentam-se nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Ensaio ACUITY: Diferença de risco aos 30 dias e um ano nos objetivos de isquémia composta e as suas componentes para a população em intenção de tratar (ITT)

	População de intenção de tratar (ITT)				
	Grupo A Heparina não fracionada/ enoxaparina + inibidor GP IIb/IIIa (N=4.603) %	Grupo B Bivalirudina + inibidor GP IIb/IIIa (N=4.604) %	B-A Diferença de risco (IC95)	Grupo C Apenas bivalirudina (N=4.612) %	C-A Diferença de risco (IC95)
30 dias					
Isquémia composta	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)

Morte	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
EM	4,9	5,0	0,04 (0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
Revascularização não planeada	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1 ano					
Isquemia composta	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Morte	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
EM	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Revascularização não planeada	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 ₉₅)	Grupo C Apenas bivalirudina (N=2911) %	C-A Diferença de risco (IC ₉₅)
30 dias					
Isquemia composta	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Morte	1,4	1,4	0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
EM	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
Revascularização não planeada	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1 ano					
Isquemia composta	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Morte	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
EM	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Revascularização não planeada	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 ¹ + 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
Hemorragia grave definida pelo protocolo	2.4	3.0	5.1	5.3	4.1	5.7	8.8
Hemorragia grave TIMI (não-CABG)	0.4	0.9	1.8	1.8	0.8	1.9	3.2

¹ 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*

	UFH/enox + inibidor GP IIb/IIIa (N= 2.842) %	Bival + inibidor GP IIb/IIIa (N=2.924) %	Bival. isolada (N=2.911) %
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 ≥ 5 cm de diâmetro no local da punção, redução dos valores de hemoglobina em ≥ 4 g/dl sem uma origem evidente de hemorragia, redução dos valores de hemoglobina em ≥ 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 ≥ 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/mm³, 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 Arg₃-Pro₄ 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 ± 12 minutos em doentes com função renal normal. A depuração correspondente é de cerca de $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Com promisso 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.

Função renal (TFG)	Depuração (ml/min/kg)	Semivida (minutos)
Função renal normal (≥ 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
Tāl. +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.