

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis 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 injectável ou para perfusão.

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 aspirina 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 ICP primária

A dose recomendada de Angiox 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 pode ser continuada até um máximo de 4 horas após a ICP, conforme clinicamente necessário. Após a interrupção da perfusão a 1,75 mg/kg /h, pode continuar-se com uma perfusão reduzida, numa dose de 0,25 mg/kg/hora, durante 4 a 12 horas, conforme clinicamente necessário.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados após a ICP primária para detecção 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 Angiox recomendada em doentes com SCA (síndrome coronária aguda) 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, 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 (IV) 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 de 1,75 mg/kg/h durante o tempo da cirurgia.

Em doentes com indicação para cirurgia “on pump” de CABG, a perfusão 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 fraccionada (HNF).

A segurança e eficácia de um *bolus* único de Angiox não foram avaliadas e este não é recomendado mesmo que esteja planeado apenas um procedimento de ICP de curta duração.

O tempo de coagulação activado (TCA) pode ser utilizado para avaliar a actividade da bivalirudina.

Para reduzir a probabilidade de valores baixos de TCA, o produto reconstituído e diluído deve ser cuidadosamente misturado antes da administração e a dose de *bolus* deve ser administrada sob a forma de uma injeção intravenosa rápida.

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.

Se 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 seja administrada correctamente.

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

Disfunção renal

O Angiox é contra-indicado em doentes com disfunção renal grave (TFG <30 ml/min) e também em doentes dependentes de diálise (ver secção 4.3).

Em doentes com disfunção 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 disfunção 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.

Durante a ICP, recomenda-se monitorização do tempo de coagulação, tal como o TCA, em doentes com disfunção renal.

O TCA deve ser verificado 5 minutos após a dose de *bolus*. Se o TCA for inferior a 225 segundos, deverá ser administrada uma segunda dose de *bolus* de 0,3 mg/kg e o TCA deverá ser novamente verificado 5 minutos após a administração dessa segunda dose.

Disfunção hepática

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

População idosa

Devem tomar-se precauções nos idosos devido à diminuição da função renal relacionada com a idade.

Doentes pediátricos

Não existe indicação relevante para a utilização de Angiox em crianças com idade inferior a 18 anos.

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 fraccionada 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. Ver secção 5.1 para mais informações sobre a utilização de bivalirudina com ou sem um inibidor da GP IIb/IIIa.

Modo de administração

Angiox destina-se a ser administrado por via intravenosa (IV).

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.

Consultar a secção 6.6 para as instruções completas sobre o modo de administração.

Angiox é administrado num regime baseado no peso corporal que consiste num *bolus* inicial (administrado por injeção intravenosa rápida) seguido de uma perfusão IV.

4.3 Contra-indicações

Angiox é contra-indicado em doentes:

- com hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes, ou a hirudinas
- com hemorragia activa 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 disfunção 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 35 a 40 minutos).

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

Reacções 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 reacções 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 actuais para tratamento do choque. Foi notificada muito raramente ($\leq 1/10.000$) anafilaxia, incluindo choque anafiláctico 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 reacções alérgicas ou anafilácticas. 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 efectuando a revascularização do vaso alvo (RVA) (ver secções 4.8 e 5.1). 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 detecção 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

Do conhecimento existente sobre o respectivo mecanismo de acção, a utilização combinada de medicamentos anticoagulantes (heparina, varfarina, trombolíticos ou anti-agregantes plaquetários) poderá aumentar o risco de hemorragia.

Em qualquer dos casos, quando a bivalirudina se combina com um inibidor da agregação plaquetária ou um medicamento 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.

Aleitamento

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em todos os estudos clínicos, os dados referentes a hemorragias foram coligidos separadamente das reacções adversas e estão resumidos na Tabela 8 juntamente com as definições de hemorragia utilizadas em cada estudo.

Ensaio HORIZONS (Doentes com STEMI submetidos a ICP primária)

Os seguintes dados de reacções adversas 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 reacções 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 reacção adversa medicamentosa. As reacções 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 G 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 ($p=0,7754$).

Plaquetas, hemorragia e coagulação

No estudo HORIZONS, as hemorragias graves e ligeiras ocorreram frequentemente ($\geq 1/100$ 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 8. 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 reportada 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 aspirina concomitantemente, todos, com excepção de 1, receberam clopidogrel e 15 também receberam um inibidor da GP IIb/IIIa.

Tabela 1. Ensaio HORIZONS: dados das reacções adversas medicamentosas

| Classe de sistemas de órgãos | Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) |
|--|--|--|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | Anemia, trombocitopenia | |
| Doenças do sistema imunitário | | Hipersensibilidade incluindo reacção anafiláctica e choque, incluindo notificações com resultado fatal | |
| Doenças do sistema nervoso | | Hemorragia intracraniana | Cefaleias |
| Cardiopatias | | Angina de peito, trombose arterial coronária | |
| Vasculopatias | Hemorragia grave em qualquer local, incluindo notificações com resultado fatal. Hemorragia ligeira | Hematoma, hipotensão | Pseudo-aneurisma vascular |
| Doenças gastrointestinais | | Hemorragia retroperitoneal, hematemese, hemorragia gastrointestinal, melenas, náuseas | Hemorragia esofágica, hemorragia peritoneal, hematoma retroperitoneal, vómitos |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | Hemoptise, <i>epistaxis</i> , hemorragia pulmonar | |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Equimose | | Erupção cutânea |
| Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | | Dor na região inguinal. |

| Classe de sistemas de órgãos | Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) |
|---|---|---|--|
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Trombose do <i>stent</i> coronário, incluindo notificações com resultado fatal. Hematoma no local da punção vascular, hemorragia no local da punção vascular | Lesão por reperfusão (ausência de refluxo ou refluxo lento), contusão | |
| Doenças renais e urinárias | | Hematúria | |

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

Os seguintes dados sobre reacções adversas baseiam-se num estudo clínico da bivalirudina efectuado 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 fraccionada ou enoxaparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. As reacções 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 reacção adversa. Na Tabela 2, estão listadas as reacções adversas da bivalirudina por classes de sistema de órgãos.

Plaquetas, hemorragia e coagulação

No ensaio ACUITY, os dados referentes a hemorragias foram recolhidos separadamente das reacções adversas.

Hemorragias graves foram definidas em ACUITY como qualquer um dos seguintes: hemorragia intracraniana, retroperitoneal, intra-ocular 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 8 para a população em intenção de tratar (ITT – *intention to treat*) e na Tabela 9 para a população segundo o protocolo (doentes a receber clopidogrel e aspirina). 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 reportada trombocitopenia em 10 doentes tratados com bivalirudina que participaram no estudo ACUITY (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.

Tabela 2. Dados das reacções adversas provenientes do ensaio clínico ACUITY

| Classe de sistemas de órgãos | Muito frequentes ($\geq 1/10$) | Frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$) | Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $\leq 1/1000$) |
|--|--|--|---|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | Aumento da INR, trombocitopenia, anemia | |
| Doenças do sistema imunitário | | | Hipersensibilidade, incluindo reacção anafilática e choque, incluindo notificações com resultado fatal | |
| Doenças do sistema nervoso | | | Cefaleias | Hemorragia intracraniana |
| Afecções do ouvido e do labirinto | | | | Hemorragia do ouvido |
| Cardiopatias | | | | Bradycardia, hemorragia pericárdica |
| Vasculopatias | Hemorragia ligeira em qualquer local | Hemorragia grave em qualquer local incluindo notificações com resultado fatal. Trombose incluindo notificações com resultado fatal | Hipotensão | Pseudoaneurisma vascular |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | <i>Epistaxis</i> | Hemorragia faríngea, hemoptise |
| Doenças gastrointestinais | | | Hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, náuseas, hemorragia retroperitoneal, melenas, vómitos | Hematemese |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Equimose | | Urticária, erupção cutânea |
| Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos | | | Dor torácica, lombalgia, dor na zona inguinal | |

| | | | | |
|--|---|--|---|------------------------------|
| conjuntivos | | | | |
| Doenças renais e urinárias | | | Hematúria | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Hemorragia no local de punção vascular, hematoma no local de punção vascular < 5 cm | | Hematoma no local de punção vascular > 5 cm | Reacções no local de injeção |

Ensaio REPLACE-2 (Doentes sujeitos a ICP)

Os seguintes dados de reacções adversas 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 reacção adversa ao medicamento. Na Tabela 3 estão indicadas as reacções 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 8.

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 ($\approx 1/10$) 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 aspirina e clopidogrel, e 10 em 20 doentes foram também medicados com um inibidor da GP IIb/IIIa. A mortalidade entre estes doentes foi nula.

Tabela 3. Ensaio REPLACE-2: Dados de reacções adversas

| Classe de sistemas de órgãos | Muito frequentes ($\geq 1/10$) | Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) | Raros ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) |
|--|--|---|--|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | Trombocitopenia, anemia | |
| Doenças do sistema imunitário | | | Hipersensibilidade, incluindo reacção anafilática e choque, incluindo notificações com resultado fatal | |
| Doenças do sistema nervoso | | | Cefaleia | Hemorragia intracraniana |
| Afecções do ouvido e do labirinto | | | | Hemorragia do ouvido |
| Cardiopatias | | | Angina de peito, hemorragia pericárdica, taquicardia ventricular, bradicardia | |
| Vasculopatias | Hemorragia ligeira em qualquer local | Hemorragia grave em qualquer local, incluindo notificações com resultado fatal. Trombose incluindo notificações com resultado fatal | Hipotensão, vasculopatia, anomalia vascular | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | <i>Epistaxis</i> , hemorragia faríngea, dispneia, hemoptise | |
| Doenças gastrointestinais | | | Náuseas, hemorragia gengival, vómitos, hemorragia retroperitoneal, hemorragia gastrointestinal | |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | Erupção cutânea, urticária | |
| Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | | Lombalgia | |
| Doenças renais e urinárias | | | Hematúria | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | | Hemorragia no local de punção vascular, dor no local da injeção, dor torácica, | |

| | | | | |
|--|--|--|--------------------------------|--|
| | | | hemorragia no local de injeção | |
|--|--|--|--------------------------------|--|

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: inibidor directo da trombina, código ATC: B01AE06.

Angiox contém bivalirudina, um inibidor da trombina, directo e específico, que se liga ao sítio activo 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, actuando pela clivagem do fibrogénio em monómeros de fibrina e pela activação do Factor XIII em Factor XIIIa, permitindo assim que a fibrina desenvolva uma matriz de ligações covalentes cruzadas, que estabiliza o trombo. A trombina também activa os Factores V e VIII, promovendo uma formação adicional de trombina, e activa 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 actividade, é reversível visto que a trombina efectua uma clivagem lenta da ligação Arg3-Pro4 da bivalirudina, resultando na recuperação da funcionalidade do sítio activo da trombina. Assim, a bivalirudina actua 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 activa, não se deixando neutralizar por produtos da reacção de libertação das plaquetas.

Estudos *in vitro* demonstraram ainda que a bivalirudina prolonga o tempo de tromboplastina parcial activado (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 actividade 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.

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 afectado pelo tratamento concomitante com um inibidor GP IIb/IIIa.

Nos estudos clínicos efectuados, 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 prospectivo, com dois grupos de tratamento, com ocultação 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 fraccionada mais um inibidor da GP IIb/IIIa (1.802 doentes). Todos os doentes receberam aspirina 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 fraccionada.

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 4. Os resultados ao fim de 1 ano foram consistentes com os resultados aos 30 dias.

As definições de hemorragia e os objectivos do ensaio HORIZONS são apresentados na Tabela 8.

Tabela 4. Resultados aos 30 dias do estudo HORIZONS (população em intenção de tratar)

| Objectivo | Bivalirudina (%) | Heparina não fraccionada + 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/isquémicos 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 isquémico.

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 prospectivo aleatorizado e aberto, de bivalirudina com ou sem inibidor GP IIb/IIIa (Grupos B e C, respectivamente) *versus* heparina não fraccionada 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* IV inicial pós-aleatorização de 0,1 mg/kg seguido por uma perfusão IV contínua de 0,25mg/kg/h durante a angiografia ou conforme clinicamente recomendado.

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

No Grupo A do ensaio ACUITY, foi administrada heparina não fraccionada ou enoxaparina de acordo com as respectivas 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 anti-plaquetária adicional utilizada no estudo incluía aspirina 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 aspirina e clopidogrel, conforme o protocolo (pré-angiografia ou pré-ICP) apresentam-se nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Ensaio ACUTY: Diferença de risco aos 30 dias e um ano nos objectivos 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 fraccionada/ enoxaparina + inibidor GPIIb/IIIa (N=4.603) % | Grupo B Bivalirudina + inibidor GPIIb/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 | | | | | |
| Isquémia 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 6. Ensaio ACUITY: Diferença de risco aos 30 dias e 1 ano nos objectivos de isquémia composta e as suas componentes em doentes que receberam aspirina e clopidogrel segundo o protocolo*

| Doentes que receberam aspirina e clopidogrel segundo o protocolo | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|
| | Grupo A Heparina não fraccionada/ enoxaparina + inibidor GPIIb/IIIa (N=2842) % | Grupo B Bivalirudina + inibidor GPIIb/IIIa (N=2924) % | B-A Diferença de risco (IC95) | Grupo C Apenas bivalirudina (N=2911) % | C-A Diferença de risco (IC95) |
| 30 dias | | | | | |
| Isquémia 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 | | | | | |
| Isquémia 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 ACUITY como da escala TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) na população em intenção de tratar, é apresentada na Tabela 8. A incidência de acontecimentos hemorrágicos, tanto da escala ACUITY como da escala TIMI, até aos 30 dias para a população tratada segundo o protocolo, é apresentada na Tabela 9. 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 7. As definições de hemorragia e os resultados do ensaio REPLACE-2 estão indicados na Tabela 8.

Tabela 7. Resultados do estudo REPLACE-2: objectivos a 30 dias (populações em intenção de tratar e segundo o protocolo)

| Objectivos | Intenção de tratar | | Segundo o protocolo | |
|---|-------------------------------|---|-------------------------------|---|
| | Bivalirudina (N=2994) % | Heparina + Inibidor GPIIb/IIIa (N=3008) % | Bivalirudina (N=2902) % | Heparina + Inibidor GPIIb/IIIa (N=2882) % |
| Objectivo quádruplo | 9,2 | 10,0 | 9,2 | 10,0 |
| Objectivo 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 8. Taxas de hemorragia grave em ensaios clínicos dos resultados da bivalirudina aos 30 dias 30 nas populações em intenção de tratar

| | Bivalirudina (%) | | | Bival + inib. GP IIb/IIIa (%) | 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 | N = 1.802 |
| 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 9. Ensaio ACUITY; acontecimentos hemorrágicos até aos 30 dias para a população de doentes que receberam aspirina 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 ACUITY | 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 **ACUITY** 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 ACUITY. 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.

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 (excepto 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 efectuada pela trombina não é activo devido à perda de afinidade para com o local activo 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 semi-vida 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.

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

Disfunção 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 disfunção renal ligeira. A depuração reduz-se em aproximadamente 20% em doentes com disfunção renal grave ou moderada e 80% em doentes hemodialisados (Tabela 10).

Tabela 10. Parâmetros farmacocinéticos para a bivalirudina em doentes com função renal normal e comprometida.

| Função renal (TFG) | Depuração (ml/min/kg) | Semi-vida (minutos) |
|--|-----------------------|---------------------|
| Função renal normal (≥ 90 ml/min) | 3,4 | 25 |
| Disfunção renal ligeira (60-89 ml/min) | 3,4 | 22 |
| Disfunção renal moderada (30-59 ml/min) | 2,7 | 34 |
| Disfunção renal grave (10-29 ml/min) | 2,8 | 57 |
| Pacientes hemodialisados (fora da hemodiálise) | 1,0 | 3,5 horas |

Em doentes com disfunção renal, os parâmetros da coagulação, tais como o tempo de coagulação activado (TCA), deverão ser monitorizados durante o tratamento com Angiox.

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.

Peso: A dose de bivalirudina ajusta-se ao peso corporal em mg/kg.

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 actividade 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 efectuados para esse fim, a bivalirudina não revelou ser mutagénica ou clastogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Solução de hidróxido de sódio (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, diazepam, edisilato de procloroperazina, reteplase, estreptoquinase e cloridrato de vancomicina.

Os seguintes seis medicamentos apresentam incompatibilidades dose-concentração com a bivalirudina. A Tabela 11 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 11. 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.

Solução diluída: foi demonstrada a estabilidade físico-química durante a utilização em 24 horas a 25°C.

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 efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó liofilizado: Não conservar acima de 25°C.

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

Solução diluída: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Angiox é fornecido sob a forma de pó liofilizado num frasco para injectáveis 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 injectáveis.

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 injectáveis, esterilizada, a um frasco para injectáveis de Angiox e agite suavemente até obter uma dissolução completa e a solução ficar límpida.

Retire 5 ml de solução do frasco para injectáveis e dilua para um volume total de 50 ml de solução injectável de glucose a 5%, ou numa solução injectável 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 inspeccionada 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.

Os produtos não utilizados ou os 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

20.09.2004 / 20.09.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2010

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Alemanha

B CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS E UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO PRODUTO MEDICINAL**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 8 do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Modulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco.
- No período de 60 dias antecedentes ao atingir de um objectivo importante (de farmacovigilância ou minimização de risco)
- A pedido da EMEA.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR
CAIXA EXTERIOR (embalagem de 10 frascos).**

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco para injectáveis 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 injectável ou para perfusão.
10 frascos para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes da utilização.
Via intravenosa.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

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 {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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 INJECTÁVEIS

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

Angiox 250 mg Pó para concentrado para solução injectável ou para perfusão
bivalirudina
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes da utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Angiox 250 mg pó para concentrado para solução injectável ou para perfusão.
bivalirudina

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é Angiox e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Angiox
3. Como utilizar Angiox
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Angiox
6. 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. ANTES DE UTILIZAR ANGIOX

Não utilize Angiox

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à bivalirudina ou a qualquer outro componente de Angiox (Ver secção 6 para a lista completa destes componentes) ou a hirudinas.
- 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 (excepto da menstruação).
- Se tem ou teve problemas de coagulação sanguínea (uma contagem de plaquetas sanguíneas baixa).
- Se tem pressão sanguínea (tensão arterial) alta grave.
- Se tem uma infecção do tecido cardíaco.
- Se tem problemas renais (nos rins) graves ou se for hemodialisado.

Verifique com o seu médico se não tiver certeza.

Tome especial cuidado com Angiox

- se ocorrer hemorragia (neste caso, o tratamento com Angiox será interrompido). Durante todo o tratamento, o médico irá acompanhá-lo para detectar 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 reacção alérgica. Este tipo de reacção é raro (afecta 1 a 10 utilizadores em cada 10.000).
- se estiver a ser submetido a um tratamento por radiação nas veias que fornecem sangue ao coração (tratamento chamado braquiterapia beta ou gama).
- se for uma criança (idade inferior a 18 anos), porque este medicamento não é apropriado para si.

Ao tomar Angiox com outros medicamentos

Informe o seu médico

- Se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.
- Se estiver a tomar medicamentos para diluir o sangue (anticoagulantes, ex. varfarina) ou medicamentos para prevenir coágulos sanguíneos (antitrombóticos).

Uma vez que estes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos secundários, tais como hemorragia, quando administrados ao mesmo tempo que Angiox.

Gravidez e aleitamento

Deve informar o seu médico se:

- está grávida ou pensa estar grávida
- está a planear engravidar
- está a amamentar

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

Não foram feitos estudos sobre os efeitos na capacidade de condução e utilização de máquinas, mas 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 afecte a capacidade de condução e utilização de máquinas.

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.

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.

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) a dose inicial recomendada é de:

- **0,1 mg/kg** de peso corporal, através de uma injeção, seguida de uma perfusão (solução gota-a-gota) de **0,25 mg/kg** de peso corporal, por hora.

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 seguido de uma perfusão de **1,75 mg/kg** de peso corporal, por hora.
- No final deste tratamento a perfusão poderá ser repostada para 0,25mg/kg de peso corporal, por hora.

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.

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

- **0,75 mg/kg** de peso corporal através de injeção, seguida de imediato de uma perfusão de **1,75 mg/kg** de peso corporal, por hora. (A perfusão pode continuar até 4 horas).

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

O seu médico determinará a duração do seu tratamento.

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, Angiox pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com certas frequências, que são definidas como se segue:

- muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000

Caso ocorram efeitos secundários, poderão ser necessários cuidados médicos.

O efeito secundário importante mais frequente do tratamento com Angiox é a hemorragia que pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Esta situação poderá tornar-se grave e pode, **raramente**, ser fatal. É mais provável que ocorra hemorragia quando Angiox é administrado em associação com outros anticoagulantes ou antitrombóticos (ver secção 2 "Ao tomar Angiox com outros medicamentos").

Caso detecte quaisquer dos seguintes efeitos secundários, potencialmente graves:

- **Enquanto estiver no hospital: avise o médico ou enfermeiro imediatamente-**
- **Depois de ter alta do hospital: dirija-se imediatamente às urgências do hospital mais próximo-**

- **Hemorragia** – um efeito secundário **muito frequente**. Esta situação pode resultar em complicações tais com anemia (contagem baixa de células do sangue) ou hematoma (nódoa negra).
- **Reacções alérgicas**, tais como urticária (erupção da pele com comichão), prurido (comichão) generalizado, pressão no peito. Estas são reacções **pouco frequentes** que podem ser graves ou mesmo fatais.
- **Trombose** (coágulos sanguíneos), um efeito secundário **frequente** que pode resultar em complicações graves ou fatais, tais como ataque cardíaco.
- **Hemorragia e nódoas negras no local da punção** (após tratamento por ICP) que podem ser dolorosas. Estes efeitos secundários são **frequentes**.

Caso detecte quaisquer dos seguintes efeitos secundários, potencialmente graves:

- **Enquanto estiver no hospital: avise o médico ou enfermeiro imediatamente-**
- **Depois de ter alta do hospital: dirija-se imediatamente às urgências do hospital mais próximo-**

Efeitos secundários pouco frequentes:

- Nódoas negras **graves** (que poderão ser devidas à redução do número de plaquetas no seu sangue. Esta situação poderá impedir o seu sangue de coagular tão bem quanto devia)
- dor de cabeça
- alterações da pressão sanguínea
- alterações da frequência cardíaca
- náuseas (indisposição) e/ou vómitos
- dor nas costas
- dor no peito
- falta de ar
- erupção na pele

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR ANGIOX

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Angiox após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior a seguir a “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 – 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. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Angiox

- A substância activa é a bivalirudina.
- Cada frasco para injectáveis contém 250 mg de bivalirudina.

- Após reconstituição 1 ml contém 50 mg de bivalirudina.
 - Após diluição 1 ml contém 5 mg de bivalirudina.
- Os outros componentes são manitol e hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Qual o aspecto de Angiox e conteúdo da embalagem

Angiox é um pó branco a esbranquiçado em frascos para injectáveis de vidro.
Angiox está disponível em embalagens de 10 frascos para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 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 : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: + 800 843 633 26
или +41 61 564 1320
e-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
vagy +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: + 800 843 633 26
nebo +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Malta

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
jew +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Danmark

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Nederland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
of +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Deutschland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Eesti

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
või +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Ελλάδα

Ferrer-Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 5281700

España

Ferrer Farma, S.A.

Tel.: +34 93 600 37 00

France

The Medicines Company France SAS
Tél : + 800 843 633 26
ou + 33 1 47 55 30 70
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd
Sími : + 800 843 633 26
eða +41 61 564 1320
Netfang : Qchs.mi@quintiles.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd
Tel: + 800 843 633 26
o +41 61 564 1320
Email: Qchs.mi@quintiles.com

Κύπρος

The Medicines Company UK Ltd
Τηλ: + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Norge

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-post: Qchs.mi@quintiles.com

Österreich

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Polska

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: + 800 843 633 26
lub +41 61 564 1320
Τηλ: +30 210 5281700
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Portugal

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

România

The Medicines Company UK Ltd
Tel: + 800 843 633 26
sau +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
ali +41 61 564 1320
E-pošta: Qchs.mi@quintiles.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
alebo +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. + 800 8436 3326
tai +41 61 564 1320
S-posti: Qchs.mi@quintiles.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd
Tfn : + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-post : Qchs.mi@quintiles.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tālrunis: + 800 843 633 26
vai +41 61 564 1320
E-pasts: Qchs.mi@quintiles.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd
Tel. Nr.: + 800 843 633 26
arba +41 61 564 1320
El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

Este folheto foi aprovado pela última vez em: 03/2010

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>