

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.

Para 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 submetidos a cirurgia coronária percutânea (CCP), incluindo doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI - *ST segment elevation myocardial infarction*) a ser submetidos a CCP primária.

Angiox também é indicado para o tratamento de doentes adultos com angina instável/enfarte do miocárdio com não elevação do segmento ST (UA/NSTEMI - *Unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction*) planeados 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 cirurgias coronárias.

Posologia

Doentes submetidos a CCP, incluindo CCP primária

A dose recomendada de Angiox em doentes submetidos a CCP é um *bolus* intravenoso de 0,75 mg/kg de peso corporal seguido imediatamente de uma perfusão intravenosa num ritmo de 1,75 mg/kg de peso corporal/hora, durante pelo menos, a duração da cirurgia. A perfusão pode ser continuada até um máximo de 4 horas após a intervenção coronária percutânea conforme clinicamente necessário. Após terminar a perfusão de 1,75 mg/kg /hora, pode continuar a efectuar-se a perfusão numa dose menor de 0,25 mg/kg/hora durante 4 a 12 horas, se clinicamente necessário.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados após a CCP primária para detecção de sinais e sintomas de isquemia do miocárdio.

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

A dose inicial recomendada de Angiox em doentes com SCA é um *bolus* intravenoso de 0,1mg/kg seguido de uma perfusão de 0,25 mg/kg/h. Doentes sujeitos a cuidados médicos poderão continuar a perfusão de 0,25 mg/kg/h até às 72 horas.

Caso se proceda a uma CCP, 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 duração da cirurgia.

Após a CCP, poderá voltar-se à dose de perfusão reduzida de 0,25 mg/kg/h durante 4 a 12 horas conforme clinicamente garantido.

Em doentes com indicação para cirurgia “off pump” de transplante anastemótico da artéria coronária (CABG), a perfusão intravenosa (IV) de bivalirudina deve ser continuada até ao fim 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 pela duração 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 descontinuada a perfusão e o doente tratado com heparina não fraccionada (HNF).

A segurança e eficácia de um *bolus* único de Angiox não foram avaliados e não é recomendado mesmo que esteja planeado apenas um curto procedimento de CCP.

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

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

Os valores TCA 5 minutos após a 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.

Uma vez que o valor TCA seja superior a 225 segundos, não é necessário qualquer outro controlo 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 monitorização do TCA posterior.

Insuficiência renal

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

Em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada, a dose no SCA (*bolus* de 0,1 mg/kg/ perfusão de 0,25 mg/kg/h) não deve ser ajustada.

Os doentes com compromisso renal moderado (GFR 30-59 ml/min) sujeitos a CCP (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 decrita em SCA e CCP.

Durante a CCP, recomenda-se monitorização do tempo de coagulação tal como o TCA em doentes com insuficiência 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.

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 efectuados estudos específicos relativamente à segurança e eficácia da bivalirudina em doentes com compromisso hepático.

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 CCP primária, a terapêutica adjuvante padrão pré-hospitalização deve incluir clopidogrel e também pode incluir a administração inicial de HNF (ver secção 5.1).

Os doentes podem ser iniciados em 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 dar uma solução de 50 mg/ml de bivalirudina. O produto reconstituído deve então ser novamente diluído para um volume total de 50 ml para dar uma solução de 5 mg/ml de bivalirudina.

O produto reconstituído e diluído deve ser muito bem 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 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 problemas de hemostase e/ou problemas irreversíveis de coagulação
- com hipertensão grave não controlada
- endocardite bacteriana subaguda
- com compromisso renal grave (GFR<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 acompanhados 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 perfuração da artéria em doentes submetidos a cirurgia coronária percutânea, a hemorragia poderá ocorrer em qualquer local durante o tratamento. As descidas inexplicáveis do hematócrito, da hemoglobina ou da pressão sanguínea podem ser uma indicação de hemorragia. O tratamento deve ser interrompido caso se verifique uma hemorragia ou se suspeite da ocorrência de uma.

Não se conhece qualquer antídoto para a bivalirudina, mas o seu efeito desaparece rapidamente (tempo de semi-vida é de 35 a 40 minutos).

Administração concomitante com inibidores plaquetários ou com anticoagulantes

Pode esperar-se que a utilização associada de 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, a monitorização dos parâmetros clínicos e biológicos da hemostase deve ser efectuada com regularidade.

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

Hipersensibilidade

Embora pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), registaram-se reacções de hipersensibilidade do tipo alérgico 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 no peito, sibilos, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque, deverão ser aplicadas as normas médicas actuais para tratamento de choque. Registou-se muito raramente ($\leq 1/10.000$) a anafilaxia, incluindo choque anafiláctico com um desfecho fatal, em experiência pós-comercialização (ver secção 4.8).

O aparecimento de anticorpos positivos de 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 desta substância.

Trombose aguda do *stent*

A trombose aguda do *stent* (< 24 horas) foi observada em doentes com STEMI submetidos a CCP 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 capacidades de controlo de complicações isquémicas e devem ser cuidadosamente monitorizados após a CCP primária para detecção de sinais e sintomas consistentes com isquemia do miocárdio.

Braquiterapia

Foi observada a formação de trombos intraprocedimental durante os procedimentos de braquiterapia gama utilizando Angiox.

Angiox deve ser utilizado com cuidado 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 actuação, a utilização combinada de medicamentos anticoagulantes (heparina, varfarina, trombolíticos ou anti-agregantes plaquetários) poderá aumentar o risco de hemorragia.

De qualquer forma, 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 vigiados.

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 no que diz respeito aos efeitos durante a gravidez, ao desenvolvimento embrionário ou fetal e durante o parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). São desconhecidos potenciais riscos para os seres humanos.

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 eliminada através do leite materno. Angiox deverá ser administrado com cuidado 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 CCP primária)

Os seguintes dados de reacções adversas baseiam-se num estudo clínico da bivalirudina em doentes com STEMI submetidos a CCP primária; 1.800 doentes foram aleatorizados para bivalirudina em monoterapia, 1.802 foram aleatorizados para heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. 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 das GP IIb/IIIa ($p=0,0002$). Ocorreram duas mortes após trombose aguda do *stent*, 1 em cada braço de tratamento. 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 braço da bivalirudina e 14 no braço da HNF mais G IIb/IIIa. Não se observou uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de trombose do *stent* entre braços de tratamento aos 30 dias ($p=0,3257$) e 1 ano ($p=0,7754$).

Plaquetas, hemorragias 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 um inibidor das 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 notificada em 26 (1,6%) dos doentes tratados com em 67 (3,9%) dos doentes tratados com heparina mais um inibidor das 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 das 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 evolução fatal	
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracraniana	Cefaleias
Cardiopatias		Angina de peito, trombose arterial coronária	
Vasculopatias	Hemorragia grave em qualquer local, incluindo notificações com evolução fatal. Hemorragia ligeira	Hematoma, hipotensão	Pseudo-aneurisma vascular
Doenças gastrointestinais		Hemorragia retroperitoneal, hematemese, hemorragia gastrointestinal, melenas, náuseas	Hemorragia esofágica, hemorragia peritoneal, hematoma retroperitoneal, vômitos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise, epistaxe, hemorragia pulmonar	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Equimose		Exantema cutâneo

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 $\leq 1/1.000$
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor na região inguinal.
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas com a intervenção	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 com não 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: 4612 doentes foram randomizados com apenas bivalirudina, 4604 doentes randomizados com bivalirudina mais inibidor da GP IIb/IIIa e 4603 doentes randomizados ou com heparina não fraccionada ou enoxaparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. Os acontecimentos adversos manifestaram-se com maior frequência em mulheres e doentes com mais de 65 anos em ambos os grupos comparativos tratados com bivalirudina e 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, hemorragias e coagulação

No 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 sem uma origem evidente de hemorragia, reintervenção devido a hemorragia ou utilização de transfusão de qualquer tipo de produto derivado do sangue. Hemorragias ligeiras foram definidas como qualquer acontecimento observado de hemorragia que não correspondia aos critérios de uma hemorragia grave. Ocorreram hemorragias ligeiras com muita frequência ($\geq 1/10$) e hemorragias graves com frequência ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

As frequências de hemorragia grave são indicadas na Tabela 8 para a população ITT e na Tabela 10 para a população segundo o protocolo (doentes a receber clopidogrel e aspirina). Tanto as hemorragias graves como as ligeiras foram significativamente menos frequentes apenas com bivalirudina do que com heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa e bivalirudina mais grupos de inibidores da GP IIb/IIIa. Foram observadas reduções de hemorragias semelhantes em doentes a receber terapêuticas baseadas na heparina passadas para bivalirudina (N=2078).

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

Trombocitopenia foi notificada em 10 doentes tratados com bivalirudina que participaram no estudo ACUITY (0,1%). A maioria destes doentes receberam 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 nestes doentes foi nula.

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

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 to <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1,000 to ≤1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a ≤ 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				Bradicardia, 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			Epistaxe	Hemorragia faríngea, hemoptise
Doenças gastrointestinais			Hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, náuseas, hemorragia retroperitoneal, melenas, vômitos	Hematemese
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Equimose		Urticária, erupção cutânea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor torácica, lombalgia, dor na virilha	

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 submetidos a CCP)

Os seguintes dados de reacções adversas baseiam-se num estudo clínico de bivalirudina em 6.000 doentes submetidos a CCP, 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 tratados com bivalirudina e 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, hemorragias e coagulação

No estudo REPLACE-2, os dados referentes a hemorragias foram recolhidos separadamente dos acontecimentos adversos. As taxas das hemorragias graves na população de 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. Ocorreram hemorragias ligeiras com muita frequência ($\geq 1/10$) e hemorragias graves com frequência ($\geq 1/100$ 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 menos 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 foram medicados concomitantemente com aspirina e clopidogrel e 10 num total de 20 doentes também foram medicados com um inibidor da GP IIb/IIIa. A mortalidade nestes doentes foi nula.

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

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000 a ≤1/100)	Raros (≥1/10.000 a ≤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			Epistaxe, hemorragia faríngea, dispneia, hemoptise	
Doenças gastrointestinais			Naúseas, hemorragia gengival, vômitos, 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 pode ser eliminada por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores directos da trombina, código ATC: B01AE06

Angiox contém bivalirudina, um inibidor de trombina directo e específico que se liga ao local de catabolismo e à zona de ligação exterior dos aniões da fase fluida e da tromboplastina.

A trombina desempenha um papel fundamental no processo trombótico, actuando de forma a efectuar a clivagem do fibrogénio em monómeros de fibrina e a activar o Factor XIII em Factor XIIIa, permitindo assim que a fibrina desenvolva uma estrutura de ligações cruzadas de forma covalente que estabilize o trombo. A trombina também activa os Factores V e VIII, originando uma formação adicional de trombina, activando ainda as plaquetas e estimulando a agregação e a libertação de grânulos. A bivalirudina inibe cada um destes efeitos da trombina.

A união entre a bivalirudina e trombina, e logo a sua actividade, é reversível visto que a trombina efectua a clivagem da união da bivalirudina, Arg₃-Pro₄, resultando na recuperação do funcionamento do local activo da trombina. Assim, a bivalirudina actua inicialmente como um inibidor total não competitivo da trombina, modificando-se ao longo do tempo para se tornar um inibidor competitivo. Desta forma permite que as moléculas de trombina inicialmente inibidas interajam com outros substratos de coágulo e, se necessário, que se dê a coagulação.

Estudos *in vitro* indicam que a bivalirudina inibe a trombina solúvel (livre) e a ligada a 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 parcial da tromboplastina activada (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 de plaquetas como reacção a soros de doentes com antecedentes de Trombocitopenia/Trombose Induzida por Heparina (HIT/HITTS).

Em voluntários saudáveis e doentes, a bivalirudina apresenta uma actividade de anticoagulação dependente da dose e concentração, conforme se pode verificar pelo prolongamento de TCA, aPTT, PT, INR e TT. A administração intravenosa da bivalirudina produz uma coagulação mensurável num período de alguns 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 concentração da dose e do plasma da bivalirudina administrada. Os dados de 366 doentes indicam que o TCA não é afectado pelo tratamento simultâneo com um inibidor GP IIb/IIIa.

Nos estudos clínicos efectuados, a bivalirudina tem demonstrado que fornece um processo de anticoagulação adequado durante a CCP.

Ensaio HORIZONS (Doentes com STEMI submetidos a CCP primária)

O ensaio HORIZONS foi um ensaio prospectivo, com dois braços de tratamento, com ocultação única, aleatorizado para estabelecer a segurança e a eficácia da bivalirudina em doentes com STEMI submetidos a uma estratégia de CCP primária com implantação de stent, o qual podia ser um stent revestido por paclitaxal de libertação lenta (TAXUS™) ou um stent idêntico apenas de metal (Express2™). Um total de 3.602 doentes foram aleatorizados para receber bivalirudina (1.800 doentes) ou heparina não fraccionada mais um inibidor das GP IIb/IIIa inibidor (1.802 doentes). Todos os doentes receberam aspirina e clopidogrel, dos quais o dobro dos doentes (aproximadamente 64%) recebeu uma dose de ataque de 600 mg de clopidogrel em vez de uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel. Aproximadamente 66% dos doentes foram pré-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 CCP primária como estratégia primária de tratamento.

A análise e os resultados do ensaio HORIZONS aos 30 dias para a população global (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 resultados do ensaio HORIZONS são apresentados na Tabela 8.

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

Resultado (endpoint)	Bivalirudina (%)	Heparina não fraccionada + inibidor das GP IIb/IIIa (%)	Risco relativo [95% CI]	valor p*
	N = 1.800	N = 1.802		
<u>Composto aos 30 dias</u>				
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) foi definido 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 hemorragias ACUITY.

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

O ensaio ACUITY foi um estudo prospectivo randomizado 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-randomização de 0,1 mg/kg seguido por uma perfusão IV contínua de 0,25mg/kg/h durante a angiografia ou conforme clinicamente garantido.

Para os doentes submetidos a PPC, administrou-se um bolus adicional de 0,5mg/kg de bivalirudina e a velocidade 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 do SCA em doentes com UA e NSTEMI. Os doentes dos grupos A e B também foram randomizados para receber logo um inibidor GP IIb/IIIa na altura da randomização (antes da angiografia) ou na altura do PPC. Um total de 356 (7,7%) de doentes randomizados para o grupo C também recebeu inibidor GP IIb/IIIa.

Os doentes com características de alto risco dentro da população do ACUITY que precisavam mandatariamente 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 ECC 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%), PPC (56%) ou CABG (11%). A terapêutica anti-plaquetária adicional utilizada no estudo incluía aspirina e clopidogrel.

A análise primária e os resultados do ACUITY aos 30 dias e ao ano para a população em geral (ITT) e para os doentes que receberam aspirina e clopidogrel, conforme o protocolo (pré-angiografia ou pré-PPC) apresentam-se nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Ensaio ACUITY: Diferença de risco aos 30 dias e um ano nos objetivos de isquémia composta e as suas componentes para a população em geral (ITT)

População em geral (ITT)					
	Grupo A Heparina não fraccionada/ enoxaparina + inibidor GPIIb/IIIa (N=4603) %	Grupo B Bivalirudina + inibidor GPIIb/IIIa (N=4604) %	B-A Diferença de risco (95%CI)	Grupo C Apenas bivalirudina (N=4612) %	C-A Diferença de risco (95% CI)
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)
MI	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; 2,13)	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	0,65 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,83 (-0,96; 0,60)
MI	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 um ano nos objetivos de isquémia composta e as suas componentes em doentes que receberam aspirina e clopidogrel conforme protocolo*

	Doentes que receberam aspirina e clopidogrel de acordo com 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 (95%CI)	Grupo C Apenas bivalirudina (N=2911) %	C-A Diferença de risco (95% CI)
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)
MI	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)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,84; 1,23)	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-PPC

A incidência de eventos hemorrágicos até aos 30 dias tanto da escala ACUITY como da escala TIMI da população de intenção de tratar é apresentada na Tabela 8. A incidência de acontecimentos hemorrágicos tanto na escala ACUITY como na escala TIMI até aos 30 dias para a população de acordo com o protocolo são apresentados na Tabela 9. A vantagem da bivalirudina em relação à HNF/enoxaparina mais inibidor da GP IIb/IIIa em termos de acontecimentos hemorrágicos s+o foi observada no bivalirudina em monoterapia.

Ensaio REPLACE-2 (Doentes submetidos a CCP)

Os resultados aos 30 dias com base nos resultados (endpoint) quádruplo e triplo obtidos num ensaio aleatorizado, com dupla ocultação de 6.000 doentes submetidos a CCP (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: resultados (objectivos) de 30 dias (populações para tratamento e por protocolo)

Resultados (Endpoints)	Para tratamento		Por protocolo	
	bivalirudina (N=2994) %	heparina + inibidor GPIIb/IIIa (N=3008) %	bivalirudina (N=2902) %	heparina + inibidor GPIIb/IIIa (N=2882) %
Resultado (Endpoint) quádruplo	9,2	10,0	9,2	10,0
Resultado (Endpoint) 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 de não existência de trombólise em enfarte do miocárdio - ver secção 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Revascularização urgente	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 de intenção de tratar

	Bivalirudina (%)			Bival + inibidor da GP IIb/IIIa (%)	<hnf/Enox ¹ + inibidor da 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 no protocolo	2.4	3.0	5.1	5.3	4.1	5.7	8.8
TIMI de de hemorragia grave (não-CABG)	0.4	0.9	1.8	1.7	0.8	1.9	3.2

¹A enoxaparin a foi utilizada com agente de comparação apenas no ACUITY.

Tabela 9. Ensaio ACUITY; acontecimentos hemorrágicos até aos 30 dias para a população de doentes que receberam aspirina e clopidogrel de acordo com o protocolo*

	UFH/enox + inibidor da GP IIb/IIIa (N= 2.842) %	Bival + inibidor da 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 escalaTIMI	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel pré-angiografia ou pré-PCI

Definições de hemorragia

A hemorragia grave no ensaio REPLACE-2 foi definida como a ocorrência de qualquer uma das seguintes: hemorragia intracraniana, hemorragia 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 de mais de 3 g/dl ou numa diminuição da hemoglobina superior a 4 g/dl (ou 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, local de acesso da hemorragia que requer intervenção radiológica ou cirúrgica, hematoma ≥ 5 cm de diâmetro no local da punção, redução dos valores de hemoglobina de ≥ 4 g/dl sem uma origem evidente de hemorragia, redução dos valores de hemoglobina de ≥ 3 g/dl com uma origem aparente de hemorragia, nova intervenção devido a hemorragia, utilização de qualquer transfusão de produtos sanguíneos.

A hemorragia grave no estudo HORIZON 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 ≥ 5 g/dL.

Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT) e a Síndrome de Trombocitopenia/Trombose Induzida por Heparina (HIT/HITTS)

Os ensaios clínicos 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, tendo sido determinado que são lineares em doentes submetidos a cirurgia coronária percutânea e em doentes com SCA.

Absorção: A disponibilidade biológica da bivalirudina para utilização intravenosa é total e imediata. A concentração estável média da bivalirudina que se segue a uma perfusão intravenosa constante de 2,5 mg/kg/h é de 12,4 µg/ml.

Distribuição: A bivalirudina é rapidamente distribuída entre o plasma e o fluido extracelular. O volume estável de distribuição é de 0,1 l/kg. A bivalirudina não se liga às proteínas do plasma (diferentes de trombina) ou aos glóbulos vermelhos.

Biotransformação: Tratando-se de um peptídeo, a bivalirudina deverá ser alvo de catabolismo transformando-se nos seus aminoácidos constituintes, seguindo-se uma reciclagem do aminoácido no reservatório humano. A bivalirudina é metabolizada pelas proteases, incluindo a trombina. O metabolito principal que resulta da clivagem da ligação Arg₃-Pro₄ da sequência terminal N efectuada

pela trombina não está activo devido à perda de afinidade para o local activo de catabolismo da trombina. Cerca de 20% da bivalirudina é eliminada, sem quaisquer alterações, pela urina.

Eliminação: O perfil de concentração por tempo que se segue à administração intravenosa encontra-se bem descrito através de um modelo de dois compartimentos. A eliminação que se segue a um primeiro processo de pedido 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.

Insuficiência hepática: As propriedades farmacocinéticas da bivalirudina não foram estudadas em doentes com compromisso hepático, mas não se espera a sua alteração visto que a bivalirudina não é metabolizada pelas enzimas do fígado, 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 os que possuem um compromisso renal ligeiro. A depuração reduz-se em aproximadamente 20% em doentes com compromisso 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 limitada.

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

Em doentes com insuficiência renal, os parâmetros de coagulação tais como o tempo de coagulação activado (TCA) deverá ser vigiado 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 aquando de exposição repetida ou contínua (de 1 dia a 4 semanas a níveis de exposição até 10 vezes mais a concentração plasmática clínica óptima) limitou-se a efeitos farmacológicos exagerados. Uma comparação entre os estudos de dose única e de doses repetidas revelou que a toxicidade estava relacionada principalmente com a duração da exposição. Todos os efeitos indesejáveis, principais e secundários, que resultavam de uma actividade farmacológica excessiva, foram revertidos. Os efeitos indesejáveis resultantes de uma tensão fisiológica prolongada 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 do mesmo tubo de aplicação intravenosa utilizado para a bivalirudina pois provocará a formação de névoa, micropartículas ou grande precipitação; alteplase, cloridrato de amiodarona, anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, edisilato de procloroperazina, reteplase, estreptoquinase e cloridrato de vancomicina.

Os seis medicamentos seguintes apresentam incompatibilidades entre concentração-dose 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: cloridrato de dobutamina, famotidina, lactato de haloperidol, cloridrato de labetalol, lorazepam e cloridrato de prometazina.

Tabela 11. Medicamentos com incompatibilidades entre concentração e dose com a bivalirudina.

Medicamentos com incompatibilidades entre concentração-dose	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
Labetalol HCl	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 de 24 horas a 2 - 8°C.

Solução diluída: foi demonstrada a estabilidade físico-química durante a utilização de 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 em-uso 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 de vidro de 10 ml (Tipo 1) de utilização única com tampão de borracha de butilo e selado com um vedante de alumínio

Angiox está disponível em embalagens de 2 e 10 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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 esterilizada para injecções num frasco de Angiox e agite bem até obter uma dissolução completa e a solução ficar transparente.

Retire 5 ml de solução do frasco e dilua num 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 verificada visualmente para ver se existem partículas em suspensão e se está descolorada. Não devem ser utilizadas soluções que contenham partículas em suspensão.

A solução reconstituída/diluída deverá ser transparente ou levemente opaca, 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/1/04/289/001-002

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

20.09.2004/20.09.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2009

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 NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CAIXA EXTERIOR (embalagem de 2 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 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.
2 frascos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de utilizar.
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/1/04/289/002

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 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

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 de

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 o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- 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. Conservação de 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 sanguíneos (trombose).

Angiox é utilizado para tratar doentes:

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

2. ANTES DE UTILIZAR ANGIOX

Não utilize Angiox

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à bivalirudina ou a qualquer outro componente de Angiox (Ver secção 6 com uma lista completa destes componentes) ou a hirudinas.
- Se tem ou tiver tido recentemente hemorragia 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 alta grave.
- Se tem uma infecção do tecido cardíaco.
- Se tem problemas renais 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 efectuará controlos 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 rara (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 adversos tais como hemorragia quando administrados ao mesmo tempo que Angiox.

Gravidez e aleitamento

Deve informar o seu médico se:

- Se está grávida ou pensa estar engravidar
- Se está a planear engravidar
- Se 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 efectuados 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 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 quanto Angiox deve administrar, e preparará o medicamento.

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

A dose administrada depende do seu peso corporal 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 por injeção seguido de uma perfusão (solução gota-a-gota) de **0,25 mg/kg** de peso corporal por hora.

Se, **depois deste tratamento**, precisar de uma cirurgia coronária percutânea (CCP), 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, o tratamento com bivalirudina será interrompido uma hora antes da intervenção, ou será administrada uma dose adicional de **0,5 mg/kg** do peso corporal por injeção, seguida de uma perfusão de **1,75 mg/kg** do peso corporal por hora.

Para os doentes a começar Cirurgia Coronária Percutânea (CCP) a dose recomendada é de:

- **0,75 mg/kg** de peso corporal por injeção seguido 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 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 desfavoráveis.

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 necessitar de 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: aviso o médico ou enfermeira 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 sanguíneas) ou hematoma (contusão).
- **Reacções alérgicas**, tais como urticária (erupção de urtiga), prurido 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 nódos negros no local da injeção** (após tratamento por PPC) que podem ser dolorosas. Estes efeitos secundários são **frequentes**.

Caso detecte quaisquer dos seguintes efeitos secundários, potencialmente graves:

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

Efeitos secundários pouco frequentes:

- Nódos negros **graves** (que poderá ser devido a 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 (estar doente)
- dor nas costas
- dor no peito
- falta de ar
- erupção

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 de ser transparente ou levemente opaca, sem cor ou levemente amarela. O médico verificará a solução que será rejeitada caso contenha partículas em suspensão ou se apresente descorada.

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 branco pardo apresentado em frascos para injectáveis de vidro. Angiox está disponível em embalagens de 2 e 10 frascos para injectáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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 47 25 900

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: 11/2009

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