

# Angiox<sup>®</sup> (bivalirudina)

250 mg pó para concentrado para  
solução injetável ou para perfusão

**Para: Profissionais de saúde que prescrevam / administrem Angiox**  
**Objetivo: Assegurar o uso correto de Angiox, e prevenir erros de  
medicação**

**In-service**

# Índice

- Indicação de Angiox (bivalirudina)
- Como atua o Angiox e farmacologia
- Preparação, posologia e administração

# Indicação de Angiox<sup>®</sup> (bivalirudina)

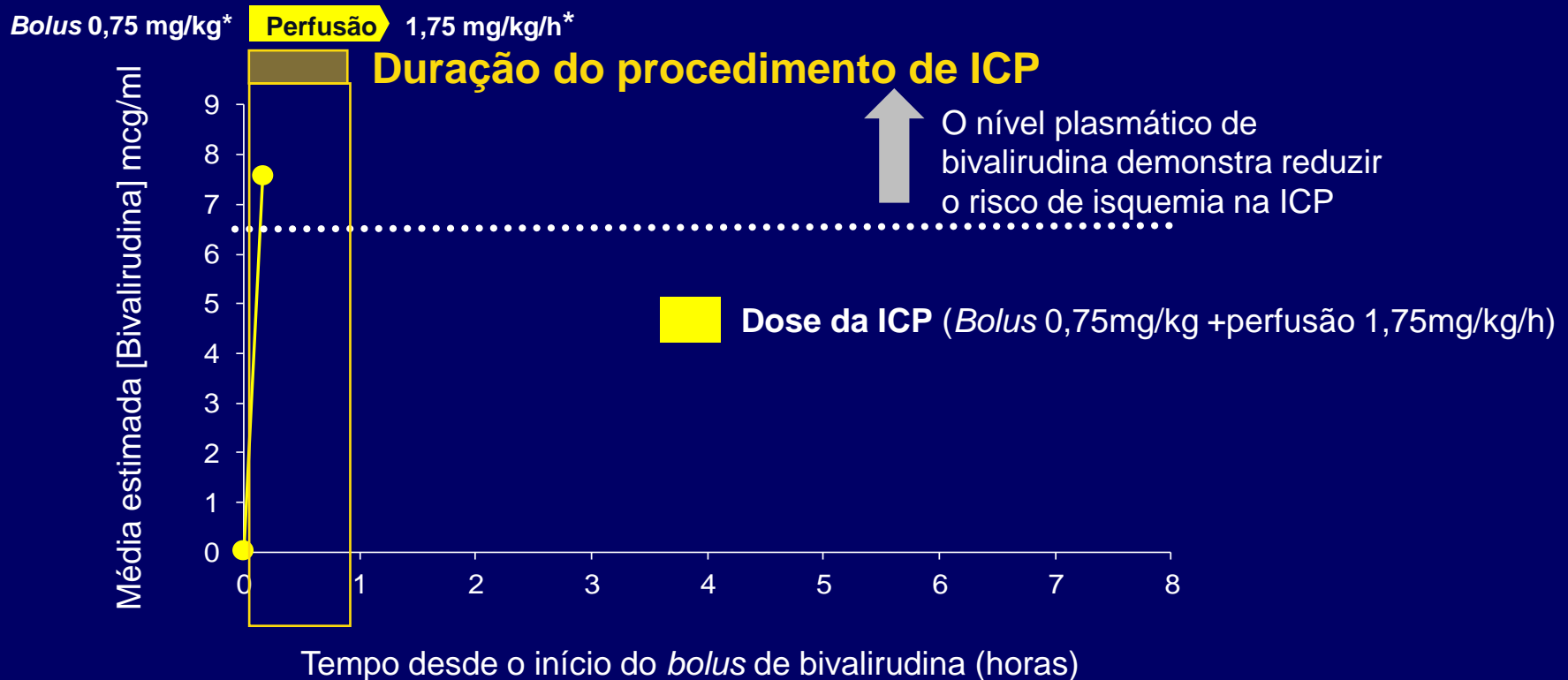
- Angiox é indicado como anticoagulante em doentes adultos sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP), incluindo doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI - *ST segment elevation myocardial infarction*) a ser sujeitos a ICP primária.
- Angiox também é indicado para o tratamento de doentes adultos com angina instável/enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (UA/NSTEMI - *Unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction*) propostos para intervenção urgente ou precoce.
- Angiox deve ser administrado com ácido acetilsalicílico e clopidogrel.

# Farmacocinética de Angiox<sup>®</sup> (bivalirudina)

---

# Níveis plasmáticos de bivalirudina na ICP

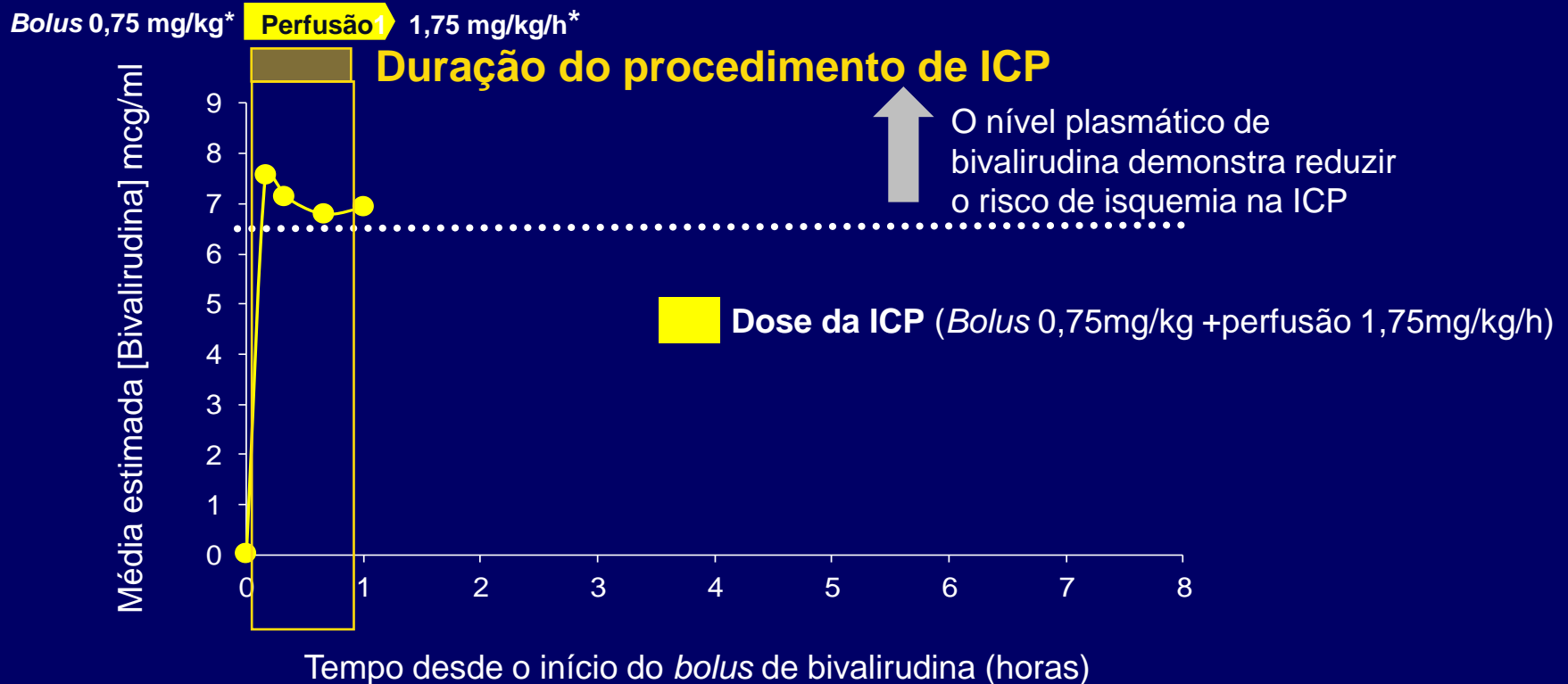
- Concentrações plasmáticas vs tempo (semivida de eliminação de 25 min)
- Posologia: *Bolus* mais perfusão (durante o tempo do procedimento)



\*Dados modelados das concentrações plasmáticas versus tempo de uso da dose de ICP

# Níveis plasmáticos de bivalirudina na ICP

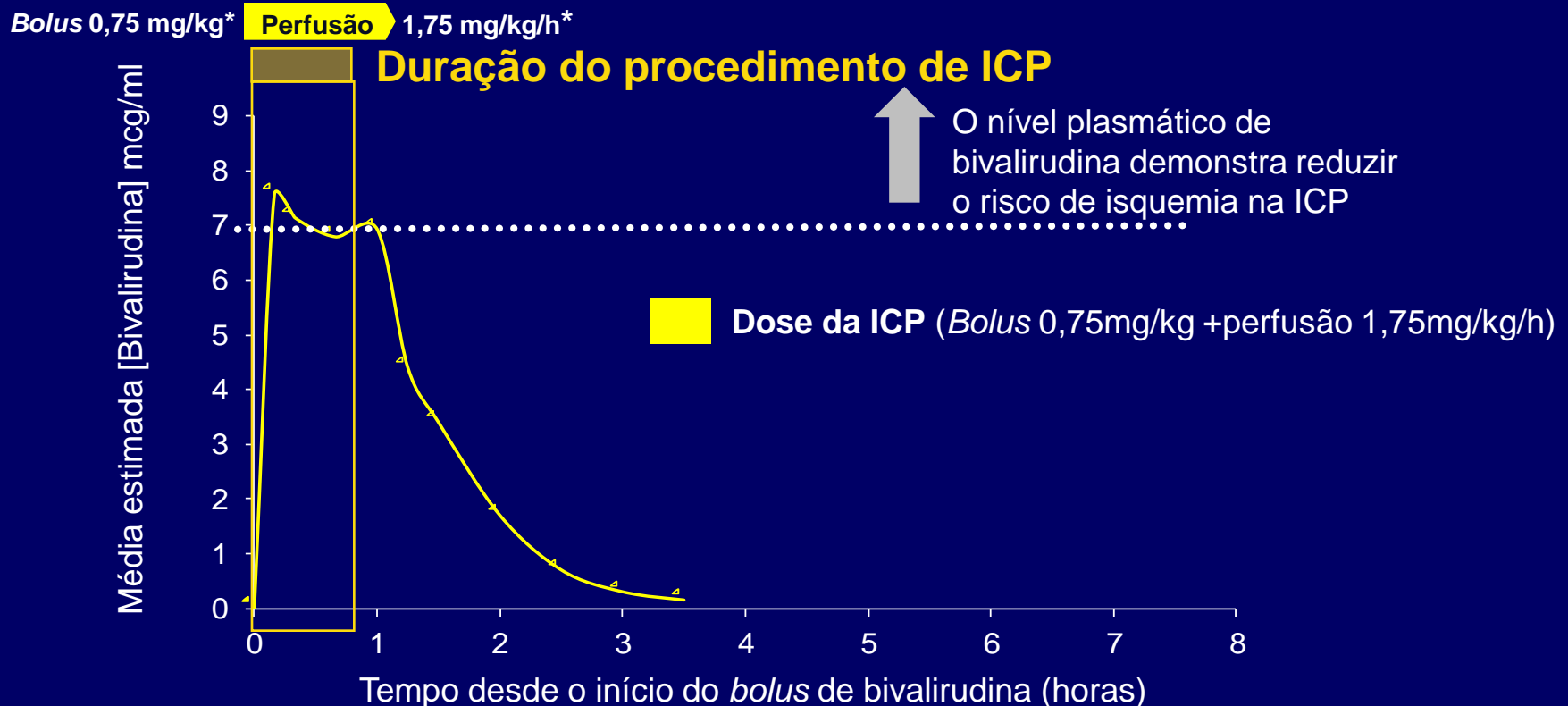
- Concentrações plasmáticas vs tempo (semivida de eliminação de 25 min)
- Posologia: *Bolus* mais perfusão (durante o tempo do procedimento)



\*Dados modelados das concentrações plasmáticas versus tempo de uso da dose de ICP

# Níveis plasmáticos de bivalirudina na ICP

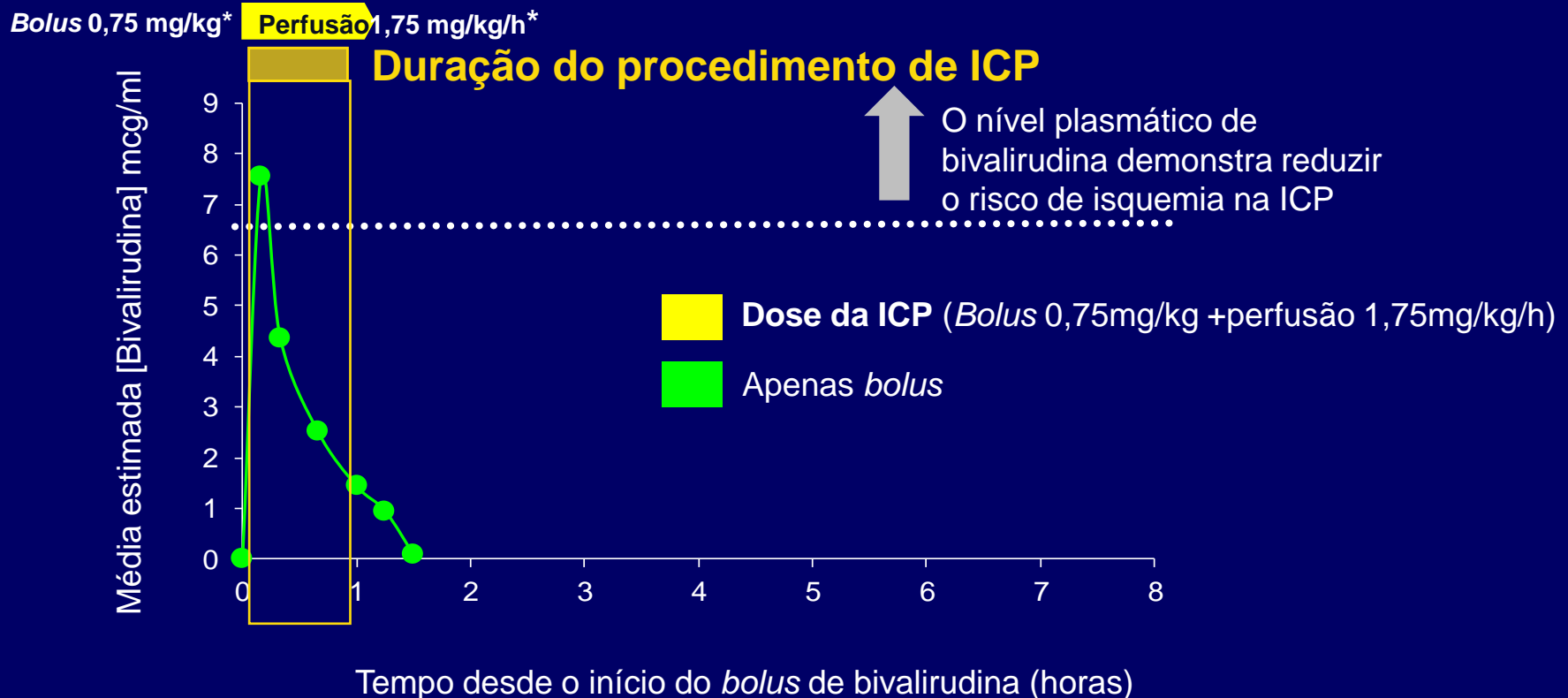
- Concentrações plasmáticas vs tempo (semivida de eliminação de 25 min)
- Posologia: *Bolus* mais perfusão (durante o tempo do procedimento)



\*Dados modelados das concentrações plasmáticas versus tempo de uso da dose de ICP

# Níveis plasmáticos de bivalirudina na ICP

- Concentrações plasmáticas vs tempo (semivida de eliminação de 25 min)
- Posologia: *Bolus* mais perfusão (durante o tempo do procedimento)

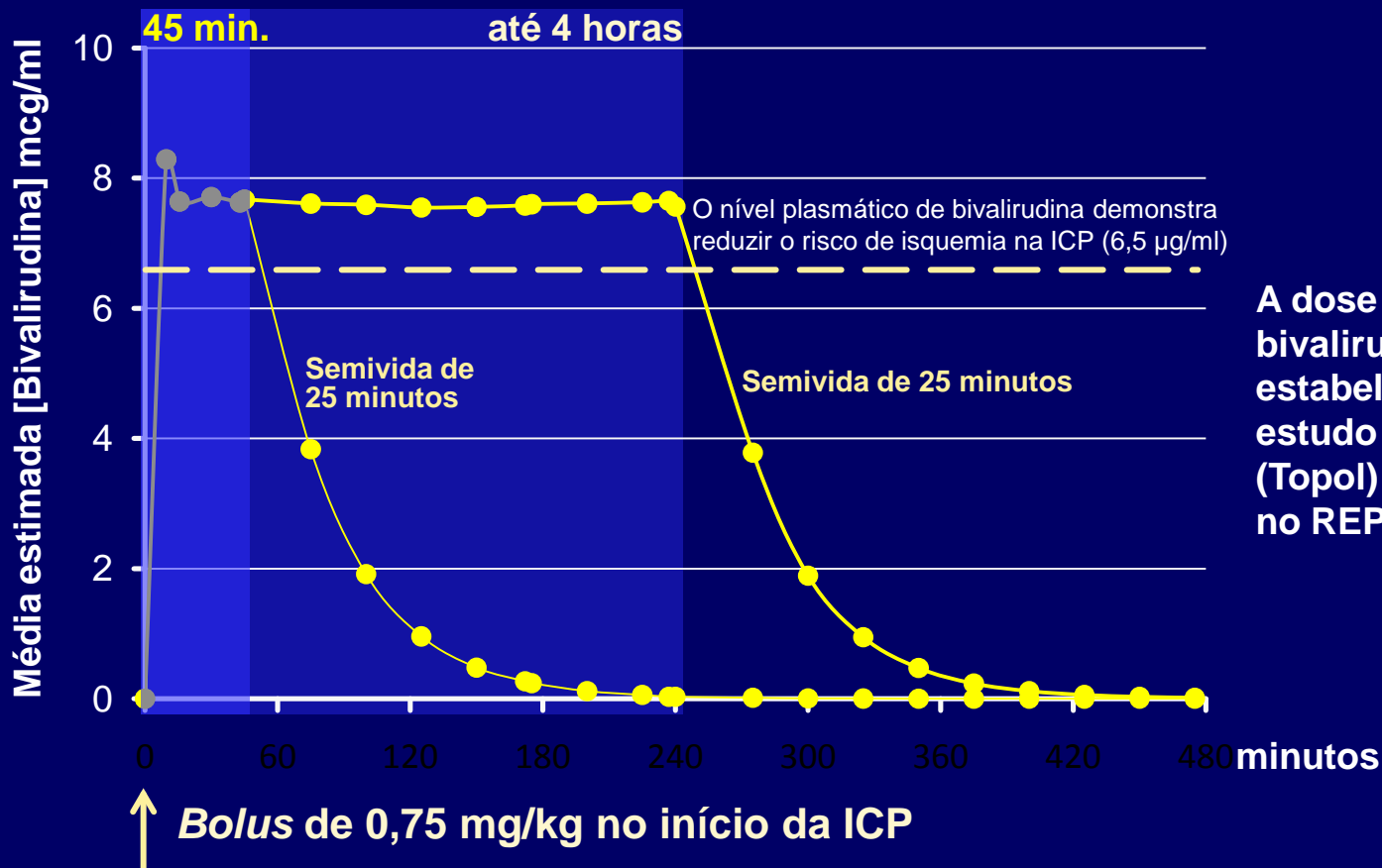


\*Dados modelados das concentrações plasmáticas versus tempo de uso da dose de ICP



# Farmacocinética na perfusão prolongada

Duração média dos níveis plasmáticos adequados com perfusão de 1,75 mg / kg / h entre 45 min até 4 horas<sup>1</sup>



<sup>1</sup>RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# ANGIOX<sup>®</sup> (bivalirudina)

250 mg pó para concentrado para solução injetável  
ou para perfusão

## **Informação EUROPEIA sobre Posologia e Administração**

# Instruções para a administração

**ANGIOX destina-se a ser administrado sob a forma de um *bolus* intravenoso seguido de uma perfusão intravenosa**

Este regime posológico foi avaliado em todos os estudos pivôs e tem por base as seguintes propriedades da bivalirudina:

- a farmacologia da bivalirudina é previsível
- os níveis plasmáticos alcançados pelo *bolus* de 0,75 mg/kg **mais** a perfusão de 1,75 mg/kg/h são necessários para a anticoagulação adequada

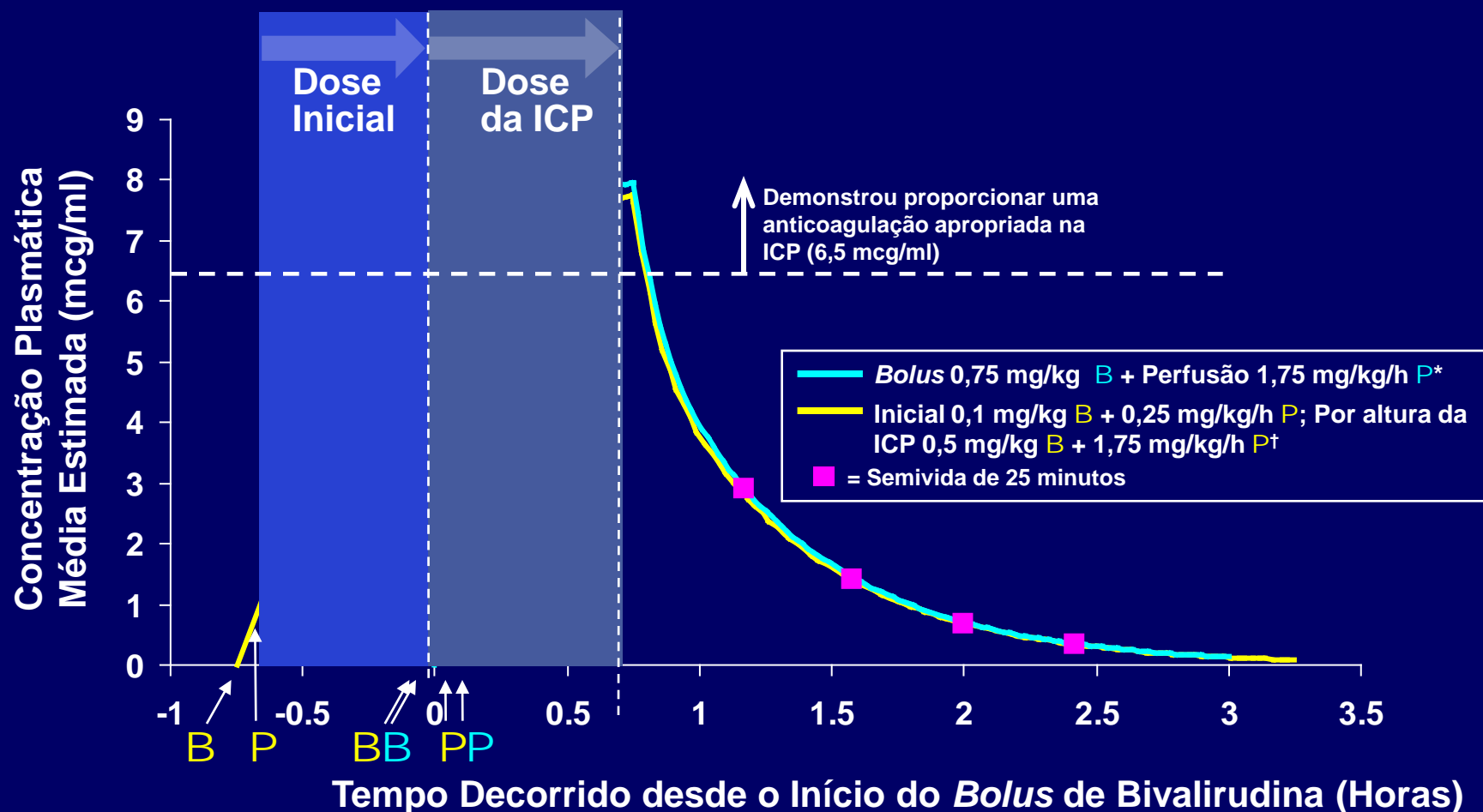
E,

- a semivida de bivalirudina é muito curta (aproximadamente 25 minutos)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# Bivalirudina: farmacologia previsível

- Estudo ACUTY: Regime posológico de bivalirudina na SCA



† Dose usada no estudo ACUTY, a decorrer. A dose inicial no estudo ACUTY derivou do TIMI 7 e 8 estudos pivôs do TIMI. A dose de ICP derivou do estudo de variação posológica de fase 2 Topol, tendo sido validada no REPLACE-1 e REPLACE-2.

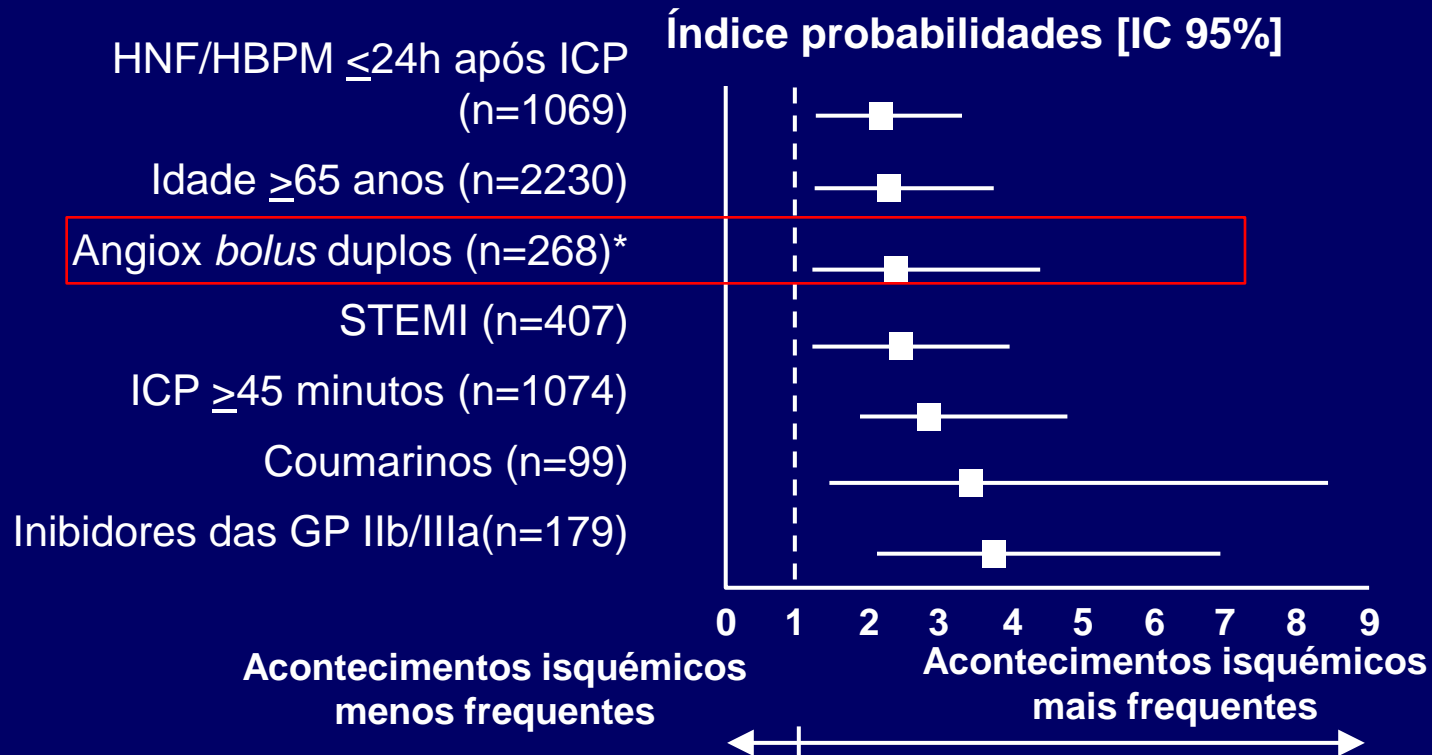
# ANGIOX – a necessidade de um *bolus* e de uma perfusão

- No registo ImproveR, foi observada a posologia apenas com *bolus* (uma ou mais doses de *bolus*, sem perfusão) na prática clínica na UE.
- A posologia de um *bolus* único estava associada ao aumento dos acontecimentos isquémicos em hospital (MACE).
- Não foram avaliadas a segurança e eficácia da posologia de um *bolus* único de ANGIOX, não sendo por isso recomendada mesmo que esteja planeado apenas um procedimento de ICP de curta duração.

# Registo ImproveR<sup>5</sup>

Um estudo observacional do uso de Angiox em doentes sujeitos a ICP.

- 26,3% dos doentes receberam uma dose única em *bolus* – sem perfusão subsequente
- 7,1% dos doentes receberam uma dose dupla em *bolus* – sem perfusão subsequente
- **A posologia apenas com *bolus* estava associada a acontecimentos isquémicos (MACE) em hospital**



# Instruções para a administração<sup>1</sup>

## ICP, incluindo ICP Primária

- ANGIOX deve ser utilizado com ácido acetilsalicílico e clopidogrel.
- 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 do procedimento.
- 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/h, durante 4 a 12 horas, conforme clinicamente necessário.  
Consulte a tabela posológica de Angiox fornecida, para mais informações.

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# Instruções para a administração<sup>1</sup>

## Tratamento da Síndrome Coronária Aguda (SCA)

- ANGIOX deve ser utilizado com ácido acetilsalicílico e clopidogrel.
- A dose inicial de ANGIOX recomendada em doentes com SCA é um *bolus* intravenoso de 0,1 mg/kg, seguido de uma perfusão de 0,25 mg/kg/h.
- Doentes sob vigilância médica poderão continuar a perfusão de 0,25 mg/kg/h até às 72 horas.
- Se o doente for sujeito a uma ICP, deve ser administrado um *bolus* adicional de 0,5 mg/kg de bivalirudina e a perfusão aumentada para 1,75 mg/kg/h durante o procedimento.
- Após a ICP, pode ser retomada a dose de perfusão reduzida de 0,25 mg/kg/h durante 4 a 12 horas, conforme clinicamente necessário.

Consulte a tabela posológica de Angiox fornecida, para mais informações.

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.



# Instruções para a administração<sup>1</sup>

## Tratamento da Síndrome Coronária Aguda (SCA) continuação

- Em doentes com indicação para cirurgia *off pump* de transplante anastomótico da artéria coronária (CABG), a perfusão intravenosa de bivalirudina deve ser continuada até à altura da cirurgia.
- Imediatamente antes da cirurgia, deve ser administrado um *bolus* de 0,5 mg/kg, seguido de uma perfusão de 1,75 mg/kg/h, durante o tempo da cirurgia.
- Em doentes com indicação para cirurgia *on pump* de CABG, a perfusão intravenosa de ANGIOX deve ser continuada até 1 hora antes da cirurgia, após a qual deverá ser interrompida a perfusão e o doente tratado com heparina não fracionada.

Consulte a tabela posológica de Angiox fornecida, para mais informações.

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# Instruções para a administração<sup>1</sup>

## Outras considerações

- Não é necessário ajuste posológico desde que a função renal esteja normal. Na presença de insuficiência renal, a dose/taxa de perfusão deve ser ajustada. Deverá haver precaução nos idosos devido à diminuição da função renal relacionada com a idade.
- Poderá ser utilizado o tempo de coagulação ativado (TCA) para medir a atividade da bivalirudina. Os valores do 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.
- Quando o valor de TCA for superior a 225 segundos, não é necessária uma monitorização adicional desde que a dose de perfusão de 1,75 mg/kg seja administrada corretamente.

Consulte a tabela posológica de Angiox fornecida, para mais informações.

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# ANGIOX e insuficiência renal<sup>1</sup>

- ANGIOX está contraindicado em doentes com insuficiência renal grave (TFG <30 ml/min) e também em doentes dependentes de diálise.
- A dose de tratamento na SCA (*bolus* 0,1 mg/kg e perfusão 0,25 mg/kg/h) não deve ser ajustada em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada.
- Os doentes com insuficiência renal moderada (TFG 30-59 ml/min) sujeitos a ICP (quer em tratamento ou não com ANGIOX para a SCA) devem receber uma taxa mais baixa de perfusão de 1,4 mg/kg/h. A dose de *bolus* não deve ser alterada.
- Durante a ICP, recomenda-se a 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 ser reavaliado 5 minutos após a administração dessa segunda dose de *bolus*.

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# ANGIOX: Instruções para a preparação e administração<sup>1</sup>

ANGIOX destina-se a ser administrado por injeção IV e perfusão após reconstituição e diluição.

- Adicione 5 ml de água esterilizada para preparações injetáveis a cada frasco para injetáveis de 250 mg.
- Agite até todo o produto estar completamente dissolvido e a solução se apresentar límpida.
- Retire 5 ml de solução do frasco para injetáveis e dilua para um volume total de 50 ml de solução injetável de glucose a 5%, ou numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração final de bivalirudina de 5 mg/ml.
- Retire a dose de *bolus* e de perfusão do saco com a diluição, recorrendo à tabela posológica baseada no peso corporal.
- Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# Reconstituição de ANGIOX

- **Agite** o frasco para injetáveis – assegure que todo o produto está dissolvido. Esta operação poderá demorar alguns minutos.
- Inspeção visualmente a solução em termos de partículas e descoloração. A solução de ANGIOX que contenha partículas não deve ser utilizada. A solução reconstituída/diluída deverá ser límpida ou ligeiramente opalescente, sem cor ou levemente amarela.



*Antes da  
reconstituição*



*Após a adição  
do diluente*



*Completamente  
dissolvida*

- Assegure que todo o líquido é retirado do frasco para injetável reconstituído
- Agite o saco da perfusão depois de adicionar o ANGIOX reconstituído para assegurar a mistura adequada

# Administração de ANGIOX

## PASSO 1:

- Retire a dose de *bolus* do saco de perfusão IV
- Escolha uma seringa com um volume adequado para administrar o *bolus* de uma só vez (recorrendo à tabela posológica baseada no peso corporal)



## PASSO 2:

- Proceda à administração do *bolus* na porta IV mais próxima do local de inserção do cateter
- Assegure que o *bolus* é administrado rapidamente ao doente



## PASSO 3:

- Prepare e pendure o saco de perfusão IV



## PASSO 4:

- Numa bomba de perfusão, ajuste a dose de perfusão ao peso do doente



# ANGIOX: incompatibilidades com linhas IV<sup>1</sup>

- Não foram observadas incompatibilidades com frascos de vidro ou sacos de cloreto de polivinilo e conjuntos de administração
- ANGIOX foi testado com 98 medicamentos, tendo sido verificado que era incompatível com os medicamentos indicados no quadro abaixo
- As incompatibilidades podem resultar na formação de turvação, formação de micropartículas ou precipitação grosseira

Alteplase	Clorpromazina HCl	Reteplase
Amiodarona HCl	Diazepam	Estreptoquinase
Anfotericina B	Edisilato de procloroperazina	Vancomicina HCl

# ANGIOX: incompatibilidades com linhas IV<sup>1</sup>

- Os seis medicamentos no quadro abaixo revelam incompatibilidades dose-concentração com a bivalirudina

<b>Medicamentos com incompatibilidades dose-concentração</b>	<b>Concentrações compatíveis</b>	<b>Concentrações incompatíveis</b>
Dobutamina HCl	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
Prometazina HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.



# Estabilidade de ANGIOX<sup>1</sup>

- Pó liofilizado
  - 4 anos
  - Não conservar acima de 25° C
- Solução reconstituída
  - Foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por 24 horas, entre 2 e 8° C
  - Não congelar
- Solução diluída
  - Foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por 24 horas, a 25° C. Não congelar
  - Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente
  - Se não for utilizado de imediato, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo no entanto ultrapassar as 24 horas a 2 - 8° C, salvo se a reconstituição/diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# Transferência para ANGIOX<sup>1</sup>

**Para doentes iniciados  
com heparina não  
fracionada antes de ICP**

Aguarde 30 minutos após a  
interrupção da HNF antes de iniciar  
ANGIOX na ICP

---

**Para doentes iniciados  
com HBPM antes de  
ICP**

Aguarde 8 horas após a última dose  
de HBPM antes de iniciar ANGIOX na  
ICP

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# Gestão do local de acesso

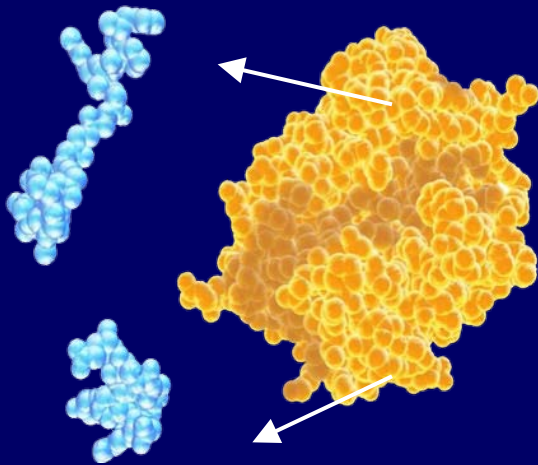
---

# Protocolo para a remoção do introdutor arterial

- Os introdutores arteriais podem ser removidos 2 horas após a interrupção de ANGIOX na maioria dos doentes
- Os níveis plasmáticos de ANGIOX descem rapidamente quando a perfusão é interrompida devido à sua semivida curta de 25 minutos (nos doentes com função renal normal)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

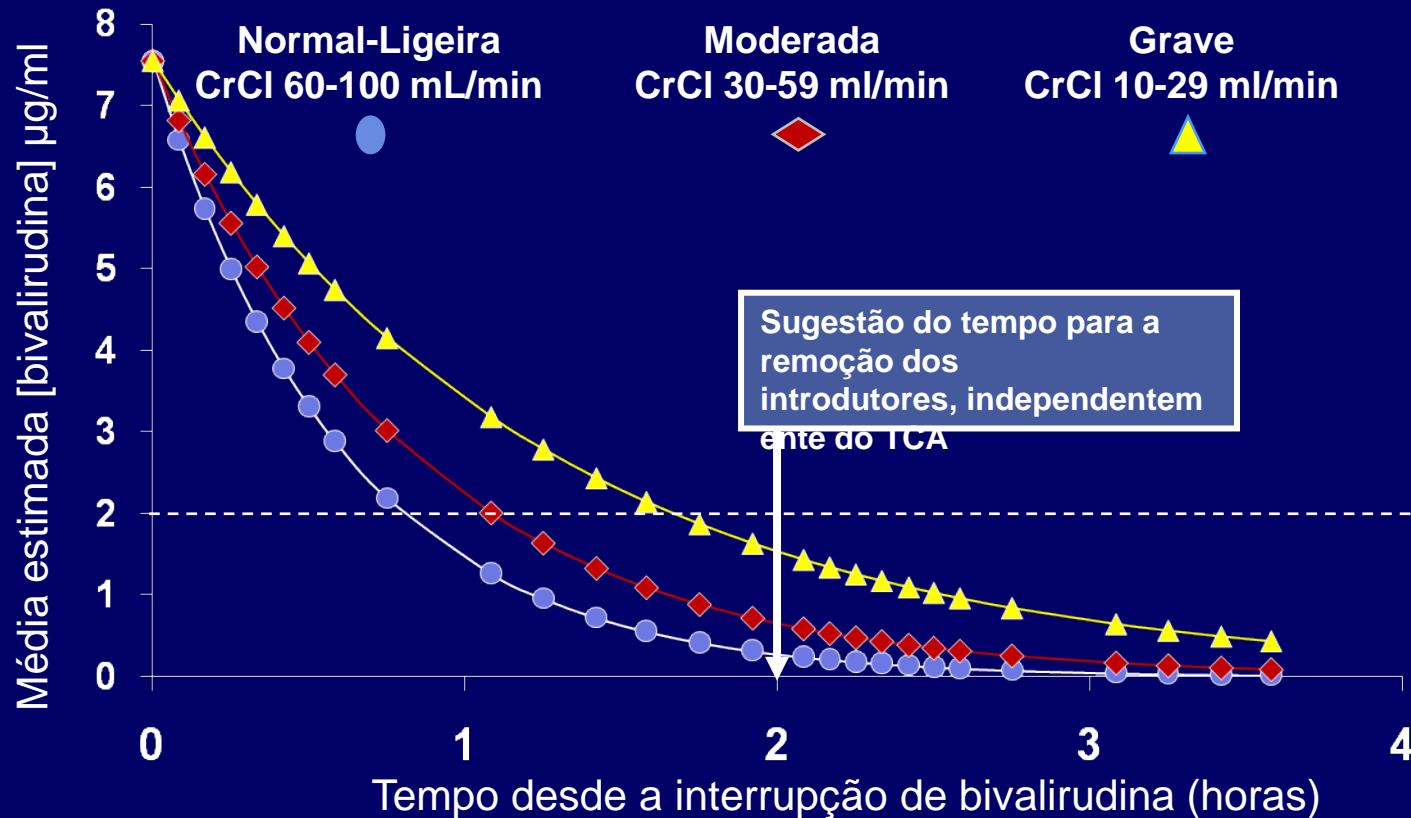
# Depuração previsível de Angiox® (bivalirudina)



- Angiox tem uma farmacocinética linear e previsível
- Semivida de 25 minutos
- Permite a remoção do introdutor arterial com base no tempo em lugar de com base no teste de coagulação
- Foram testadas as estratégias para a remoção dos introdutores arteriais baseados no tempo em doentes tratados com Angiox
- Podem também ser utilizados dispositivos para o encerramento da artéria femoral ou radial (p.e., remoção do introdutor arterial no final do procedimento)

# Depuração previsível, cont.

## Grau de Insuficiência Renal



**O uso de bivalirudina está contraindicado em doentes dependentes de diálise e com insuficiência renal grave.**

Nos doentes com insuficiência renal moderada, a perfusão de bivalirudina deve ser reduzida para 1,4 mg/kg/h

† A remoção do introdutor arterial não foi estudada em doentes dependentes de diálise, devendo ser seguidos os protocolos hospitalares convencionais com teste de coagulação. Dados modelados sobre as concentrações plasmáticas versus tempo com o uso da dose de *bolus* de 0,75 mg/kg + 1,75 mg/kg/h

CrCl = depuração da creatinina

# Acesso femoral: remoção com base no tempo

- Os introdutores arteriais podem ser removidos manualmente 2 horas após a interrupção da dose de ICP de Angiox<sup>®</sup> (bivalirudina) (1,75mg/kg/h) na maioria dos doentes, incluindo os doentes com insuficiência renal
  - Pode ser efetuada a remoção do introdutor arterial 2 horas após a interrupção da perfusão na ICP mesmo se estiver a ser aplicada uma perfusão de dose mais baixa (0,25 mg/kg/h)
- Doentes dependentes de diálise excluídos dos estudos clínicos
  - Não foi estudada a remoção do introdutor com base no tempo
  - Poderá ser usada uma abordagem de teste de coagulação (aPTT) para a remoção do introdutor para avaliar se o introdutor está em condições de ser removido

**aPTT=tempo de tromboplastina parcial ativado**

RCM de ANGIOX - Aprov. 11/2012. The Medicines Company UK Ltd.

# Acesso radial: remoção do introdutor

- Podem ser utilizados dispositivos para o encerramento/compressão vascular
- A escolha da técnica/dispositivo para a compressão hemostática é da preferência do médico
- Se for utilizada uma banda hemostática, a equipa poderá avaliar se a banda está em condições de ser removida considerando a farmacocinética de Angiox® (bivalirudina)



# Informação de prescrição abreviada

Para mais informações deverá consultar o Resumo das Características do Medicamento e/ou contactar o titular da AIM e/ou Representante do Titular.

RCM DISPONÍVEL A PEDIDO

*Nome medicamento:*

**ANGIOX®**

250 mg pó para concentrado para solução injectável ou para perfusão

*Classificação quanto à dispensa ao público:*

MSRM restrita - Alínea a) do Art. 118º D.L. 176/2006 (uso exclusivo hospitalar)

*Titular A.I.M.:*

**The Medicines Company UK, Ltd.**

*Representante local:*

**Ferrer-Azevedos, S.A.**

NIPC 504 507 680

*Contactos:*

Rua dos Bem Lembrados, 141  
2645-471 Alcabideche  
Portugal

*Tel: (00351) 214 449 600*

*Fax: (00351) 214 449 699*

*Email: geral@ferrergrupo.com.pt*