VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml 50 mg bivalirudin.
Etter fortynning inneholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til gråhvitt frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Angiox er indisert som antikoagulasjonsmiddel hos voksne pasienter som gjennomgår perkutankoronar intervensjon (PCI), inkludert pasienter med ST-segment elevasjons myokardinfarkt (STEMI) som gjennomgår primær PCI.

Angiox er også indisert ved behandling av voksne pasienter med ustabil angina/non-ST-segment elevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI) planlagt for øyeblikkelig eller tidlig intervensjon.

Angiox skal gis sammen med acetylsalisylsyre og klopidogrel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Angiox skal administreres av lege med erfaring i akutt koronarbehandling eller perkutan koronar intervensjon (PCI).

Dosering

Pasienter som gjennomgår PCI, inkludert pasienter med myokardinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI) som gjennomgår primær PCI

Anbefalt dosering av bivalirudin til pasienter som gjennomgår PCI er en intravenøs bolusdose på 0,75 mg/kg kroppsvekt umiddelbart fulgt av en intravenøs infusjon med en infusjonshastighet på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time, som gis minst under hele inngrepet. Infusjonen på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time kan fortsette i opptil 4 timer etter PCI og ved en redusert dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt/time i ytterligere 4–12 timer dersom klinisk nødvendig. Hos STEMI-pasienter skal infusjonen ved en dose på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time fortsettes i opptil 4 timer etter PCI og fortsettes ved redusert dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt/time i ytterligere 4–12 timer dersom klinisk nødvendig (se pkt. 4.4).

Pasienten må overvåkes nøye etter primær PCI for eventuelle symptomer på myokardiskemi.

Pasienter med utstabil angina/non-ST segment elevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI)

Den anbefalte startdosen av bivalirudin til pasienter med akutt koronarsyndrom som har fått medisinsk behandling er en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg fulgt av en infusjon på 0,25 mg/kg/time. Pasienter som skal ha medisinsk behandling kan fortsette med en infusjon på 0,25 mg/kg/time i inntil 72 timer.

Dersom pasienten som har fått medisinsk behandling skal ha videre PCI, skal en ytterligere bolus med bivalirubin på 0,5 mg/kg gis før prosedyren og infusjonen økes til 1,75 mg/kg/time som skal vare under hele prosedyren.
Etter PCI, kan den reduserte infusjonsdosen på 0,25 mg/kg/time gjenopptas i 4-12 timer dersom klinisk nødvendig.

For pasienter som skal ha videre ”off-pump” bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse bivalirudininfusjonen fortsette inntil operasjonstidspunkt. Rett før operasjonen skal en bolusdose på 0,5 mg/kg administreres, etterfulgt av en intravenøs infusjon på 1,75 mg/kg/time som skal vare under inngrepet.

For pasienter som skal ha videre ”on-pump”bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse infusjonen fortsette inntil 1 time før operasjonen. Deretter skal infusjonen med bivalirudin avbrytes og pasienten behandles med ufraksjonert heparin (UFH).

For å sikre riktig administrering av bivalirudin, skal den fullstendig oppløste, rekonstituerte og fortynnede oppløsningen blandes grundig før administrering (se pkt. 6.6). Bolusdosen bør gis med et raskt intravenøst trykk for å sikre at hele bolusdosen når frem til pasienten før starten av prosedyren.

Slanger til intravenøs infusjon skal primes med bivalirudin for å sikre kontinuerlig legemiddelinfusjon etter tilførsel av bolusdosen.

Infusjonsdosen skal startes rett etter administrering av bolusdosen, slik at tilførsel til pasienten før prosedyren sikres, og fortsettes uavbrutt gjennom hele prosedyren. Sikkerheten og effekten av en bolusdose med bivalirudin uten påfølgende infusjon er ikke evaluert, og er ikke anbefalt selv om en kort PCI-prosedyre er planlagt.

En økning i aktivert koagulasjonstid (ACT) kan brukes som en indikasjon på at pasienten har fått bivalirudin.

ACT-verdier 5 minutter etter en bolusdose bivalirudin ligger i gjennomsnitt på 365 ± 100 sekunder. Dersom 5-minutters ACT er mindre enn 225 sekunder, skal en andre bolusdose på 0,3 mg/kg gis.

Når ACT-verdien er høyere enn 225 sekunder er det ikke behov for videre monitorering, forutsatt at infusjonen på 1,75 mg/kg/time er riktig administrert.

Hvis utilstrekkelig ACT-økning observeres, bør man overveie muligheten for en legemiddelfeil, for eksempel utilstrekkelig blanding av Angiox eller feil i intravenøst utstyr.

Den arterielle innføringshylsen kan fjernes 2 timer etter at infusjonen er avbrutt uten monitorering av antikoagulasjon.

Bruk sammen med andre antikoagulasjonsmidler
Hos STEMI-pasienter som gjennomgår primær PCI, skal standard tilleggsbehandling før innleggelse inkludere klopidogrel og eventuelt tidlig administrasjon av UFH (se pkt. 5.1).

Oppstart med Angiox kan begynne 30 minutter etter seponering av ufraksjonert heparin gitt intravenøst, eller 8 timer etter seponering av lavmolekylært heparin gitt subkutant.

Angiox kan brukes sammen med en GP IIb/IIIa-hemmer. For ytterligere informasjon om bruk av bivalirudin med eller uten en GP IIb/IIIA-hemmer, se pkt. 5.1.

Nedsatt nyrefunksjon
Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR<30 ml/min) og hos dialyseavhengige pasienter (se pkt. 4.3).

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon skal ikke AKS-dosen (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/time infusjon) justeres.

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30-59 ml/min) som gjennomgår PCI (enten de behandles med bivalirudin mot AKS eller ikke) skal ha en lavere infusjonshastighet på 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen skal ikke endres fra doseringen som er beskrevet for AKS eller PCI ovenfor.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal monitoreres nøye for kliniske tegn på blødning under PCI, siden clearance av bivaluridin er redusert hos disse pasientene (se pkt. 5.2).
Hvis ACT ved 5 minutter er mindre enn 225 sekunder, skal en ny boludsose på 0,3 mg/kg administreres, og ACT må undersøkes på nytt 5 minutter etter administrering av den andre bolusdosen. Der hvor utilstrekkelig ACT-økning observeres, bør man overveie muligheten for en legemiddelfeil, for eksempel utilstrekkelig blanding av Angiox eller feil i intravenøst utstyr.

Nedsatt leverfunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig. Sikkerhet og effekt er ikke spesielt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon fordi farmakokinetiske studier indikerer at hepatisk metabolisme av bivalirudin er begrenset.

Eldre pasienter
Økt forsiktighet grunnet høy blødningsrisiko er påkrevet hos eldre pasienter på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon. Dosejusteringer for denne aldersgruppen skal utføres med utgangspunkt i nyrefunksjonen.

Pediatriske pasienter
Det er for tiden ingen indikasjon for bruken av Angiox til barn under 18 år, og ingen doseringsanbefalinger kan gis. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Angiox er beregnet på intravenøs bruk.

Angiox skal i første omgang rekonstitueres slik at den gir en oppløsning på 50 mg/ml bivalirudin. Den rekonstituerte oppløsningen skal deretter videre fortynnes til et totalt volum på 50 ml slik at man får en oppløsning med 5 mg/ml bivalirudin.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning skal blandes grundig før administrering.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Angiox er kontraindisert hos pasienter med:

- kjent overfølsomhet overfor bivalirudin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller hirudiner.
- aktiv blødning eller økt blødningsrisiko på grunn av forstyrrelser i hemostasen og/eller irreversible koagulasjonsforstyrrelser.
- alvorlig ukontrollert hypertensjon
- subakutt bakteriell endokarditt

- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR<30 ml/min) eller dialyseavhengige pasienter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Angiox skal ikke administreres intramuskulært.

Blødning

Pasienter må observeres grundig for symptomer og tegn på blødning under behandling, spesielt hvis bivalirudin kombineres med et annet antikoagulasjonsmiddel (se pkt. 4.5). Selv om de fleste blødningene assosiert med bivalirudin oppstår ved innstikkstedet hos pasienter som gjennomgår PCI, kan blødninger oppstå hvor som helst under behandling. Uforklarlig senking av hematokrit, hemoglobin eller blodtrykk kan indikere blødning. Behandlingen bør avbrytes dersom blødning observeres eller mistenkes.

Det finnes intet kjent antidot, men bivalirudins effekt avtar fort ($T_{1/2}$ er 35 til 40 minutter).

Langvarige infusjoner av bivalirudin ved anbefalte doser etter PCI er ikke blitt knyttet til økt forekomst av blødning (se pkt. 4.2).

Koadministrasjon med platehemmere eller antikoagulasjonsmidler

Kombinert bruk av antikoagulasjonsmidler kan ventes å øke risikoen for blødning (se pkt. 4.5). Når bivalirudin brukes sammen med en platehemmer eller et antikoagulasjonsmiddel bør kliniske og biologiske parametre på hemostase monitoreres jevnlig.

Hos pasienter som tar warfarin og som behandles med bivalirudin bør monitorering av INR (International Normalised Ratio) overveies for å sørge for at den går tilbake til førbehandlingsnivå etter seponering av bivalirudin.

Overfølsomhet

Allergiske overfølsomhetsreaksjoner er rapportert sjeldent (≥1/1000 til ≤1/100) i kliniske studier. Nødvendige forholdsregler bør tas for å kunne håndtere dette. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner som inkluderer utslett, generell urtikaria, sammensnøring i brystet, tung pust, hypotensjon og anafylaksi. Hvis sjokk oppstår, skal standardbehandling gjennomføres. Anafylaksi inklusiv anafylaktisk sjokk med fatalt utfall er rapportert meget sjeldent (≤1/10 000) etter at produktet ble markedsført (se pkt. 4.8).

Antistoffer som oppstår plutselig under behandling med bivalirudin er sjeldent og er ikke assosiert med klinisk tegn på allergisk eller anafylaktisk reaksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er behandlet med lepirudin tidligere, og som utviklet lepirudinantistoffer.

Akutt stenttrombose

Akutt stenttrombose (<24 timer) er blitt observert hos pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI og er blitt behandlet med TVR (Target Vessel Revascularisation) (se pkt.4.8 og 5.1). Flesteparten av disse tilfellene var ikke-fatale. Denne økte risikoen for akutt stenttrombose ble observert i de første 4 timene etter fullføring av inngrepet hos pasienter som enten avsluttet infusjonen med bivalirudin ved fullføring av inngrepet, eller som fortsatte infusjonen med den reduserte dosen på 0,25 mg/kg/t (se pkt. 4.2). Pasienten må oppholde seg minst et døgn ved en institusjon som har kapasitet til å håndtere iskemiske komplikasjoner og må overvåkes nøye etter primær PCI for eventuelle symptomer på myokardiskemi.

Brakyterapi

Trombedannelse er observert under gamma-brakyterapi med Angiox.

Angiox skal brukes med forsiktighet under beta-brakyterapi.

Hjelpestoff

Angiox inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er gjennomført med platehemmere som acetylsalisylsyre, tiklopidin, klopidogrel, abciximab, eptifibatid og tirofiban. Resultatene fra disse studiene antyder ingen farmakodynamiske interaksjoner med disse preparatene.

På grunn av antikoagulantias (heparin, warfarin, trombolytiske midler, platehemmere) virkningsmekanisme kan man forvente økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av Angiox.

I alle tilfeller der bivalirudin kombineres med en platehemmer eller en antikoagulant, bør kliniske og biologiske parametere på hemostase monitoreres jevnlig.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data for bruk av bivalirudin hos gravide kvinner. Dyrestudier er ufullstendige med hensyn til effekt på svangerskapsforløp, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Angiox skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til den gravide krever behandling med bivalirudin.

Amming

Det er ikke kjent om bivalirudin utskilles i morsmelk. Angiox skal administreres med forsiktighet til ammende.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Angiox har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkehetsprofilen

- De hyppigste alvorlige og fatale bivirkningene er kraftig blødning (blødning i og utenfor tilgangsstedet, deriblant intrakraniell blødning) og overfølsomhet, inkludert anafylaktisk sjokk. Koronararterietrombose og koronarstenttrombose med myokardinfarkt og katetertrombose er rapportert sjeldent. Administrasjonsfeil kan føre til fatal trombose.
- Hos pasienter som får warfarin, økes INR ved administrasjon av bivalirudin.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger for bivalirudin fra studiene HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 og erfaring etter markedsføring er angitt etter organklassesystem i tabell 1.

Tabell 1. Bivirkninger for bivalirudin fra studiene HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 og erfaring etter markedsføring

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Redusert hemoglobin	Trombocytopeni, anemi	Økt INR[d]	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet, inkludert anafylaktisk reaksjon og sjokk, inkludert rapporter om dødsfall		
Nevrologiske sykdommer			Hodepine	Intrakraniell blødning	
Øyesykdommer				Intraokulær blødning	
Sykdommer i øre og labyrint				Blødning i øret	
Hjertesykdommer				Myokardinfarkt, hjertetamponade, perikardblødning, kransarterietrombose, angina pectoris. bradykardi, ventrikulær takykardi, brystsmerter	
Karsykdommer	Små blødninger uavhengig av sted	Større blødninger uavhengig av sted, også med rapporter om dødsfall	Hematom, hypotensjon	Trombose i koronarstent, også med rapporter om dødsfall[c] Trombose, også med rapporter om dødsfall, arteriovenøs fistel, katetertrombose, vaskulær pseudoaneurisme	Kompartmentsyndrom[a, b]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Neseblødning, hemoptyse, blødning i pharynx	Pulmonal blødning, dyspné[a]	
Gastrointestinale sykdommer			Gastrointestinal blødning (inkludert hematemese, melena, blødning i øsofagus, anal blødning), retroperitoneal blødning, blødning i tannkjøtt, kvalme	Peritoneal blødning, retroperitonealt hematom, oppkast (brekninger)	
Hud- og underhudssykdommer		Ekkymose		Utslett, urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Ryggsmerter, lyskesmerter	

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)
Sykdommer i nyre og urinsystem			Hematuri		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Blødninger fra blodåre på injeksjonsstedet, hematom ≥5 cm i blodåre på injeksjonsstedet, hematom <5 cm i blodåre på injeksjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet (ubehag på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet)	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Reperfusjonsskade (ingen eller langsom ny strømning), kontusjon	

a. Bivirkninger identifisert i erfaring etter markedsføring
b. Kompartmentsyndrom er rapportert som en komplikasjon av hematom i underarmen etter administrasjon av bivalirudin via radial tilgangsbane i erfaring etter markedsføring.
c. Ytterligere informasjon om stenttrombose er oppgitt i pkt. 4.8: HORIZONS-studien (pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI). For instruksjoner om overvåkning av akutt stenttrombose, se pkt. 4.4.
d. Pkt. 4.4 beskriver forsiktighetsregler for INR-overvåkning når bivalirudin administreres samtidig med warfarin.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødning

I alle kliniske studier ble opplysninger om blødning samlet inn separat fra andre bivirkninger og er oppsummert i tabell 6 sammen med definisjoner på blødning anvendt ved den enkelte studie.

HORIZONS-studien *(Pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI)*

Blodplater, blødning og koagulasjon

I HORIZONS-studien forekom både større og mindre blødninger ofte (≥1/100 og <1/10). Forekomsten av større og mindre blødninger var signifikant mindre hyppig med bivalirudin alene enn heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Forekomst av større blødninger vises i tabell 6. Større blødninger oppsto hyppigst på stedet der innføringsgylsen ble stukket inn. Den hyppigst rapporterte bivirkningen var <5 cm hematom på injeksjonsstedet.

I HORIZONS-studien ble trombocytopeni rapportert hos 26 (1,6 %) bivalirudinbehandlede pasienter og hos 67 (3,9 %) av pasientene som ble behandlet med heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Alle disse bivalirudinbehandlede pasientene fikk samtidig acetylsalisylsyre, alle bortsett fra én fikk klopidogrel og 15 gikk også GP IIb/IIIa-hemmer.

ACUITY-studien (*pasienter med ustabil angina/non-ST segment elevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI))*

Følgende data er basert på en klinisk studie av bivalirudin hos 13 819 pasienter med AKS; 4612 ble randomisert til bivalirudin alene, 4604 ble randomisert til ivalirudin pruss GP IIb/IIIa-hemmer og 4603 ble randomisert til enten ufraksjonert heparin eller enoksparin pluss GP IIb/IIIb-hemmer. Bivirkninger var hyppigere blant kvinner og pasienter over 65 år, sammenlignet med menn eller yngre, både i gruppen som fikk bivalirudin og gruppen som fikk sammenligningspreparatet heparin.

Omtrent 23,3 % av pasienter som fikk bivalirudin opplevde minst én bivirkning og 2,1 % opplevde en alvorlig bivirkning. Bivirkningene for bivalirudin er listet opp etter organklassesystem i tabell 1.

Blodplater, blødning og koagulasjon

I ACUITY ble blødningsdata samlet separat fra bivirkningene.

Større blødning ble definert som forekomst av en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, intraokulær blødning, blødning på injeksjonsstedet som krever radiologisk eller kirurgisk intervensjon, ≥5 cm diameter hematom på injeksjonsstedet, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på ≥4 g/dl uten åpenbar kilde for blødningen, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på ≥3 g/dl med åpenbar kilde for blødningen, ny operasjon på grunn av blødning eller overføring av et blodprodukt. Mindre blødninger ble definert som enhver observert blødning som ikke oppfyller kriteriene for større blødning. Mindre blødninger var svært vanlig (≥1/10) og større blødninger var vanlig (≥1/100 og <1/10).

Andel større blødninger vises i tabell 6 for ITT-populasjonen og tabell 7 for per protokoll-populasjonen (pasienter som får klopidogrel og acetylsalicylsyre). Både mindre og større blødninger var signifikant mindre hyppig med bivalirudin enn gruppene heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer og bivalirudin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Lignende blødningsreduksjoner ble observert hos pasienter som gikk over til bivalirudin fra heparinbasert behandling (N= 2 078).

Større blødninger forekom hyppigst der innføringshylsen ble stukket inn. Andre mindre vanlige blødningssteder med over 0,1 % (mindre vanlige) blødning inkluderte “andre” punksjonssteder, retroperitoneal, gastrointestinal, øre, nese eller hals.

Trombocytopeni ble rapportert hos 10 bivalirudinbehandlede pasienter som deltok i ACUITY-studien (0,1 %). De fleste av disse pasientene fikk samtidig acetylsalicylsyre og klopidogrel, og 6 av de 10 pasientene fikk også GP IIb/IIIa-hemmer. Mortaliteten blant disse pasientene var null.

<u>REPLACE-2-studien (*Pasienter som gjennomgår PCI*)</u>

Følgende data er basert på en klinisk studie av bivalirudin hos 6000 pasienter som fikk PCI, der halvparten ble behandlet med bivalirudin (REPLACE-2). Bivirkninger var hyppigere blant kvinner og pasienter over 65 år, sammenlignet med menn eller yngre, både i gruppen som fikk bivalirudin og gruppen som fikk sammenligningspreparatet heparin.

Ca. 30 % av pasientene som fikk bivalirudin opplevde minst én bivirkning og 3 % opplevde en alvorlig bivirkning. Bivirkningene for bivalirudin er listet opp etter organklassesystem i tabell 1.

Blodplater, blødning og koagulasjon

I REPLACE-2 ble blødningsdata samlet separat fra bivirkningene. Forekomst av større blødninger for «intent to treat»-populasjonen vises i tabell 6.

Større blødninger ble definert som forekomst av en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, blodtap som fører til transfusjon med minst 2 enheter blod eller røde blodceller, blødning som resulterer i et hemoglobinfall på mer enn 3 g/dl, eller et hemoglobinfall på mer enn 4 g/dl (eller 12 % av hematokrittverdi) når intet blødningssted er identifisert. Mindre blødninger ble definert som enhver observert blødning som ikke oppfyller kriteriene for større blødning. Mindre blødninger var svært vanlig (≥1/10) og større blødninger var vanlig (≥1/100 og <1/10).

Både mindre og større blødninger var signifikant mindre hyppig med bivalirudin enn heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Større blødninger oppsto hyppigst på stedet der innføringshylsen ble stukket inn. Andre mindre hyppig observerte blødningssteder med blødningsfrekvens på mer enn 0,1 % (mindre vanlig) inkluderte ”andre” innstikksår, retroperitonealt, gastrointestinalt, øre, nese eller hals.

I REPLACE-2 forekom trombocytopeni hos 20 bivalirudinbehandlede pasienter (0,7 %). De fleste av disse pasientene fikk samtidig acetylsalicylsyre og klopidogrel, og 10 av de 20 pasientene fikk også GP IIb/IIIa-hemmer. Mortaliteten blant disse pasientene var null.

Akutte hjertehendelser

HORIZONS-studien *(Pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI)*

Følgende data er basert på en klinisk bivalirudinstudie med pasienter med STEMI som gjennomgår PCI. 1800 ble randomisert til bivalirudin alene, 1802 ble randomisert til bivalirudin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Alvorlige bivirkninger var hyppigere i gruppen som fikk heparin pluss GP IIB/IIIa enn i bivalirudingruppen.

I alt 55,1 % av pasientene som fikk bivalirudin opplevde minst én bivirkning og 8,7 % opplevde en alvorlig bivirkning. Bivirkningene for bivalirudin er listet opp etter organklassesystem i tabell 1. Forekomst av stenttrombose i løpet av de første 24 timene var 1,5 % hos pasienter som fikk bivalirudin kontra 0,3 % hos pasienter som fikk UFH pluss GP IIb/IIIa-hemmer (p=0,0002). To dødsfall oppsto etter akutt stenttrombose, 1 i hver gruppe av studien. Forekomsten av stenttrombos mellom 24 timer og 30 dager var 1,2 % hos pasienter som fikk bivalirudin kontra 1,9 % hos pasienter som fikk UFH pluss GP IIb/IIIa-hemmer (p=0,1553). I alt 17 dødsfall etter subakutt stenttrombose, 3 i bivalirudingruppen og 14 i UFH pluss GP IIb/IIIa-gruppen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i andelen stenttrombose mellom behandlingsgruppene etter 30 dager (p=0,3257) og 1 år (p=0,7754).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Tilfeller med overdoser på opptil 10 ganger den anbefalte dosen har vært rapportert i kliniske studier. Enkle bolusdoser med opptil 7,5 mg/kg bivalirudin har også vært rapportert. Blødning er observert i noen rapporter om overdosering

Ved overdose må behandling med bivalirudin avbrytes umiddelbart og pasienten undersøkes grundig for tegn på blødning.

Ved større blødninger må behandling med bivalirudin avbrytes umiddelbart. Det finnes intet kjent antidot, men bivalirudin er hemodialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antitrombotiske midler, direkte trombinhemmere, ATC-kode: B01AE06

Virkningsmekanisme

Angiox inneholder bivalirudin, en direkte og spesifikk trombinhemmer som bindes både til katalytisk sete og til anionbindende eksosete på sirkulerende trombin og koagelbundet trombin.

Trombin spiller en sentral rolle i den trombotiske prosessen. Trombin spalter fibrinogen til fibrinmonomerer og aktiverer koagulasjonsfaktoren XIII til XIIIa, som resulterer i at fibrin kan danne

et kovalent kryssbundet nettverk som stabiliserer tromben. Trombin aktiverer også koagulasjonsfaktorene V og VIII som fremmer videre trombingenerering, aktiverer blodplater, stimulerer aggregering og frisetning av granula. Bivalirudin hemmer alle disse effektene til trombin.

Binding av bivalirudin til trombin, og derfor også dets aktivitet, er reversibel fordi trombin langsomt spalter bivalirudins Arg_3-Pro_4-binding slik at det aktive setet blir tilgjengelig igjen. Bivalirudin fungerer derfor initialt som en ikke-kompetitiv trombinhemmer, men blir over tid til en kompetitiv hemmer. Dette muliggjør at initialt hemmede trombinmolekyler kan interagere med andre koagulasjonssubstrater og medvirke til koagulasjon om nødvendig.

Studier *in vitro* har indikert at bivalirudin hemmer både løselig (fritt) og koagelbundet trombin. Bivalirudin forblir aktivt og nøytraliseres ikke av blodplateaggregerende produkter.

In vitro-studier har også vist at bivalirudin doseavhengig forlenger aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), trombintid (TT) og protrombintid (PT) i normalt humant plasma. Det er videre vist at bivalirudin ikke induserer blodplateaggregeringrespons mot sera fra pasienter med gjennomgått heparinindusert trombocytopeni/trombosesyndrom (HIT/HITTS).

Bivalirudin har vist dose- og konsentrasjonsavhengig antikoagulasjonsaktivitet, vist med forlenging av ACT, aPTT, PT, INR og TT, hos friske frivillige og pasienter. Intravenøs administrasjon av bivalirudin produserer målbar antikoagulasjon innen minutter.

Farmakodynamiske effekter

Farmakodynamiske effekter av bivalirudin kan bestemmes med antikoagulasjonsparametre som ACT. ACT-verdien er positivt korrelert til dosen og plasmakonsentrasjonen av bivalirudin. Data fra 366 pasienter indikerer at ACT ikke påvirkes av samtidig behandling med en GP IIb/IIIa-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Bivalirudin har i kliniske studier vist adekvat antikoagulasjon under PCI.

HORIZONS-studien *(Pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI)*

HORIZONS-studien var en prospektiv, enkeltblind, randomisert, multinasjonalstudie med to grupper for å fastslå sikkerheten og effekten av bivalirudin hos pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI-behandling med stentimplantasjon enten med en stent med langsom frigivelse av paklitaksel (TAXUS™) eller en tilsvarende ikkebelagt metallstent (Express2™). I alt 3602 pasienter ble randomisert til å få enten bivalirudin (1800 pasienter) eller ufraksjonert heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer (1802 pasienter). Alle pasienter fikk acetylsalicylsyre og klopidogrel hvor dobbelt så mange pasienter (ca.64 %) fikk en 600 mg bolusdose klopidogrel i stedet for en 300 mg bolusdose med klopidogrel. Ca. 66 % av pasientene var på forhånd behandlet med ufraksjonert heparin.

Dosen med bivalirudin som ble brukt i HORIZONS var den samme som i REPLACE-2-studien (0,75 mg/kg bolus etterfulgt av en infusjon på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time). I alt 92,9 % av pasientene som ble behandlet gjennomgikk primær PCI som primær behandling.

Analysen og resultatene fra HORIZONS-studien etter 30 dager for den samlede (ITT) populasjonen vises i tabell 2. Resultatene etter 1 år var forenelig med resultatene etter 30 dager.

Blødningsdefinisjoner og resultater fra HORIZONS-studien vises i tabell 6.

Tabell 2. Resultater fra HORIZONS 30-dagersstudie (intent-to-treat-populasjon)

Endepunkt	**Bivalirudin (%)**	**Ufraksjonert heparin + GP IIb/IIIa-hemmer (%)**	**Relativ risiko [95% KI]**	**p-verdi***
	N = 1 800	N = 1 802		
30 dager kombinasjon				
MACE[1]	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Større blødning[2]	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Iskemiske komponenter				
Dødsfall, uansett årsak	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Iskemisk målkar revaskularisasjon	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Slag	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Overlgen p-verdi.
[1]Større kardiale/iskemiske bivirkninger (MACE) ble definer som forekomst av en av følgende; dødsfall, reinfarkt, slag eller iskemisk revaskularisasjon av målkar.
[2]Større blødninger ble definert ved hjelp av ACUITY blødningsskala.

ACUITY-studien *(Pasienter med ustabil angina/non-ST segment elevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI)*

ACUITY-studien var en prospektiv, randomisert åpen studie med bivalirudin med eller uten GP IIb/IIIa-hemmer (henholdsvis Gruppe B og C) versus ufraksjonert heparin eller enoksaparin med GP IIb/IIIa-hemmer (Gruppe A) hos 13 819 pasienter med høyrisiko for akutt koronarsyndrom.

I ACUITY-studiens Gruppe B og C var den anbefalte bivalirudindosen en initial intravenøs post-randomiseringsbolus på 0,1 mg/kg etterfulgt av en intravenøs infusjon på 0,25 mg/kg/time under angiografi eller som klinisk nødvendig.

For pasienter som gjennomgikk PCI, ble det administrert en ytterligere intravenøs bolus på 0,5 mg/kg bivalirudin og infusjonshastigheten ble økt til 1,75 mg/kg/time.

I Gruppe A ble ufraksjonert heparin eller enoksaparin gitt i henhold til relevante retningslinjer for håndtering av AKS hos pasienter med ustabil angina eller NSTEMI. Pasienter i Gruppe A og B ble også randomisert til å få en GP IIb/IIIa-hemmer enten på randomiseringstidspunktet (før angiografi) eller ved tidspunktet for PCI. Totalt 356 pasienter (7,7 %) av pasientene som ble randomisert til Gruppe C fikk også GP IIb/IIIa-hemmer.

Høyrisikopasienter i ACUITY-populasjonen som trengte angiografi innen 72 timer ble fordelt på de tre behandlingsgruppene. Ca. 77 % av pasientene hadde tilbakevendende iskemi, ca. 70 % hadde dynamiske EKG-forandringer eller forhøyede hjertebiomarkører, ca. 28 % hadde diabetes og ca. 99 % av pasientene gjennomgikk angiografi innen 72 timer.

Etter vurdering av angiografi ble pasientene sortert til enten medisinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Ytterligere platehemmende behandling brukt i studien inkluderte acetylsalisylsyre og klopidogrel.

De primære analysene og resultatene for ACUITY på dag 30 og etter 1 år for hele (ITT) populasjonen og for pasientene som fikk acetylsalisylsyre og klopidogrel som per protokoll (før angiografi eller PCI) er vist i tabell 3 og 4.

Tabell 3. ACUITY-studien; Dag 30 og 1 års risikoforskjeller for endepunktet sammensatt iskemi og dets komponenter for hele populasjonen (ITT)

	Samlet populasjon (ITT)				
	Gruppe A UFH/enoks +GP IIb/IIIa-hemmer (N=4 603) %	**Gruppe B bival +GP IIb/IIIa-hemmer (N=4 604) %**	**B – A Risikofors. (95 % KI)**	**Gruppe C bival alene (N=4 612) %**	**C – A Risikofors. (95 % KI)**
Dag 30					
Sammensatt iskemi	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Død	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Hjerteinfarkt	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Ikke planlagt revask.	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 år					
Sammensatt iskemi	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Død	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Hjerteinfarkt	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Ikke planlagt revask.	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabell 4. ACUITY-studien; Dag 30 og 1 års risikoforskjeller for endepunktet sammensatt iskemi og dets komponenter for populasjonen som fikk acetylsalisylsyre og klopidogrel som per protokoll*

	Pasienter som fikk acetylsalisylsyre og klopidogrel som per protokoll				
	Gruppe A UFH/enoks +GP IIb/IIIa-hemmer (N=2 842) %	**Gruppe B bival +GP IIb/IIIa-hemmer (N=2 924) %**	**B – A Risikofors. (95 % KI)**	**Gruppe C bival alene (N=2 911) %**	**C – A Risikofors. (95 % KI)**
Dag 30					
Sammensatt iskemi	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Død	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Hjerteinfarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Ikke planlagt revask.	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 år					
Sammensatt iskemi	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Død	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Hjerteinfarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Ikke planlagt revask.	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopidogrel pre-angiografi eller pre-PCI

Forekomsten av både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen for blødningshendelser opp til dag 30 for intent-to-treat-populasjoner er oppført i tabell 6. Forekomsten av både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen for blødningshendelser opp til dag 30 for per protokoll-populasjonen er oppført i tabell 7. Fordelen med bivalirudin i forhold til UFH/enoxaparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer med hensyn til blødningshendelser ble kun observert gruppen som kun fikk bivalirudin.

REPLACE-2-studien *(Pasienter som gjennomgår PCI)*

30-dagers resultatene basert på kvadruple og triple endepunkter i en randomisert, dobbeltblind studie med over 6000 pasienter som skulle gjennomgå PCI (REPLACE-2), er vist i tabell 5. Blødningsdefinisjoner og resultater fra REPLACE-2-studien er vist i tabell 6.

Tabell 5. Resultater fra REPLACE-2: dag 30-endepunkter (”intent-to-treat” og per-protokoll- populasjoner)

Endepunkt	Intent-to-treat		Per-protokoll	
	bivalirudin (N=2 994) %	heparin + GP IIb/IIIa-hemmer (N=3 008) %	bivalirudin (N=2 902) %	heparin + GP IIb/IIIa-hemmer (N=2 882) %
Kvadruppel endepunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Trippel endunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponenter:				
Død	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Alvorlig blødning** (basert på non-TIMI kriterier – se pkt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Presserende revaskularisering	1,2	1,4	1,2	1,3

* uten komponenten alvorlig blødning.
**p<0.001

Tabell 6. Andel større blødninger i kliniske studier med bivalirudin 30 dagers endepunkter for intent-to-treat-populasjoner

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/IIIa-hemmer (%)	UFH/Enoks[1] + GP IIb/IIIa-hemmer (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	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
Protokolldefinert større blødning	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI større blødning (ikke-CABG)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3.2

[1]Enoksaparin ble brukt som sammenligningspreparat kun i ACUITY.

Tabell 7. ACUITY-studien; blødningshendelser opp til dag 30 for pasientpopulasjonen som fikk acetylsalicylsyre og klopidogrel i henhold til protokollen*

	UFH/enoks + GP IIb/IIIa-hemmer (N= 2 842) %	Bival + GP IIb/IIIa-hemmer (N=2 924) %	Bival alene (N=2 911) %
ACUITY-skala for større blødninger	5,9	5,4	3,1
TIMI-skala for større blødninger	1,9	1,9	0,8

*klopidogrel pre-angiografi eller pre-PCI

<u>Blødningsdefinisjoner</u>

REPLACE-2 større blødninger ble definert som forekomst av en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, blodtap som fører til transfusjon med minst 2 enheter blod eller røde blodceller, blødning som resulterer i et hemoglobinfall på mer enn 3 g/dl, eller et hemoglobinfall på mer enn 4 g/dl (eller 12 % av hematokrittverdi) når intet blødningssted er identifisert. **ACUITY** større blødninger ble definert som en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning,

intraokulær blødning, blødning på injeksjonsstedet som krever radiologisk eller kirurgisk intervensjon, Hematom ≥5 cm i diameter på injeksjonsstedet, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på ≥4 g/dl uten åpenbar kilde for blødningen, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på ≥3 g/dl med åpenbar kilde for blødningen, ny operasjon på grunn av blødning eller overføring av et blodprodukt. Større blødninger i **HORIZONS**-studien ble også definert ved hjelp av ACUITY-skalaen. **TIMI** større blødninger ble definert som intrakranial blødning eller reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på ≥5 g/dl.

Heparinindusert trombocytopeni (HIT) og heparinindusert trombocytopeni-trombose syndrom (HITTS).

Kliniske studier på et lite antall pasienter har begrenset informasjon om bruken av Angiox hos pasienter med HIT/HITTS.

Pediatrisk populasjon

I den kliniske studien TMC-BIV-07-01 var den farmakodynamiske responsen, målt ved ACT, konsistent med studier av voksne. ACT økte hos alle pasienter – fra nyfødte til eldre barn samt hos voksne – med økende konsentrasjoner av bivalirudin. ACT- vs konsentrasjonsdata antydet en trend med en lavere konsentrasjonsresponskurve for voksne sammenlignet med eldre barn (6 år til < 16 år) og yngre barn (2 år til <6 år), og for eldre barn sammenlignet med spedbarn (31 dager til <24 måneder) og nyfødte (fødsel til 30 dager). Farmakodynamiske modeller indikerer at denne effekten skyldes en høyere baseline-ACT hos nyfødte og spedbarn enn hos eldre barn. Maksimale ACT-verdier for alle grupper (voksne og alle pediatriske grupper) konvergerer imidlertid på et tilsvarende nivå i nærheten av en ACT på 400 sekunder. Den kliniske nytten av ACT hos nyfødte og barn bør vurderes med forsiktighet tatt i betraktning at de er på et hematologisk utviklingsmessig stadium. Trombotiske (9/110, 8,2 %) og større blødningshendelser (2/110, 1,8 %) ble observert i denne studien. Andre hyppig rapporterte bivirkninger var nedsatt fotpuls, blødning på kateterstedet, unormal puls og kvalme (henholdsvis 8,2 %, 7,3 %, 6,4 % og 5,5 %). Fem pasienter hadde et blodplateantall etter baseline med en nadirverdi på <150 000 celler/mm^3, som utgjorde en ≥50 % nedgang i plateantall fra baseline. Alle 5 hendelser var forbundet med ytterligere hjerteprosedyrer der bruk av antikoagulerende heparin inngikk (n=3), eller med infeksjoner (n=2). En farmakokinetisk/farmakodynamisk populasjonsanalyse samt en modell for evaluering av eksponering og bivirkninger basert på data fra denne studien, har fastslått at hos barn var bruken av voksendoser med lignende plasmanivåer som det som ble oppnådd hos voksne, forbundet med lavere nivåer av trombotiske hendelser med ingen innvirkning på blødningshendelser (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bivalirudins farmakokinetiske egenskaper er funnet å være lineære hos pasienter som gjennomgår PCI og hos pasienter med AKS.

Absorpsjon

Biotilgjengelighet av bivalirudin til intravenøs bruk er fullstendig og umiddelbar. Gjennomsnittlig steady-state konsentrasjon etter en konstant intravenøs infusjon på 2,5 mg/kg/h er 12,4 µg/ml.

Distribusjon

Distribueres raskt mellom plasma og ekstracellulærvæske. Steady-state distribusjonsvolum er 0,1 l/kg. Bivalirudin bindes ikke til plasmaproteiner (annet enn trombin) eller til røde blodceller.

Biotransformasjon

Fordi bivalirudin er et peptid, forventes det at det brytes ned til aminosyrer, med etterfølgende resirkulering av aminosyren i kroppspoolen. Bivalirudin metaboliseres av proteaser, inklusiv trombin. Primærmetabolitten, som dannes ved spalting av Arg_3-Pro_4-bindingen av N-terminalsekvensen av

trombin, er ikke aktiv på grunn av tap av affinitet til det katalytiske setet til trombin. Ca. 20 % utskilles uforandret i urin.

Eliminasjon

Konsentrasjons-tidsprofilen etter intravenøs administrasjon er godt beskrevet med en to-kompartmentmodell. Eliminasjonen følger en første ordens prosess med en terminal halveringstid på 25 ± 12 minutter hos pasienter med normal nyrefunksjon. Den korresponderende clearance er ca. 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Nedsatt leverfunksjon

Bivalirudins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men den er ikke forventet å være endret fordi bivalirudin ikke metaboliseres av leverenzymer som cytokrom P450 isoenzymer.

Nedsatt nyrefunksjon

Systemisk clearance minsker med glomerulusfiltrasjonen (GFR). Utskillelsen av bivalirudin er lik hos pasienter med normal nyrefunksjon og moderat nedsatt nyrefunksjon. Clearance reduseres med ca. 20 % hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og 80 % hos dialysepasienter (tabell 8).

Tabell 8. Farmakokinetiske parametere for bivalirudin hos pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon

Nyrefunksjon (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halveringstid (minutter)
Normal nyrefunksjon (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Mild nedsatt nyrefunksjon (60-89 ml/min)	3,4	22
Moderat nedsatt nyrefunksjon (30-59 ml/min)	2,7	34
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialyseavhengige pasienter (off-dialysis)	1,0	3.5 timer

Eldre

Farmakokinetikk hos eldre pasienter er undersøkt i en renal farmakokinetikkstudie. Dosejustering for denne gruppen skal baseres på nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Kjønn

Kjønn påvirker ikke bivalirudins farmakokinetikk.

Pediatrisk populasjon

I en klinisk studie med 110 pediatriske pasienter (nyfødte til <16 år) som gjennomgikk perkutane intravaskulære inngrep, ble den sikkerhetsmessige, farmakokinetiske og farmakodynamiske profilen til bivalirudin evaluert [TMC-BIV-07-01]. Den godkjente vektbaserte intravenøse bolusdosen for voksne på 0,75 mg/kg etterfulgt av en infusjon på 1,75 mg/kg/time ble undersøkt, og en farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse fant en respons som lignet på den hos voksne, selv om vektnormalisert clearance (ml/min/kg) av bivalirudin var høyere hos nyfødte enn hos eldre barn, og ble lavere med økende alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet.

Toksisitetsundersøkelser hos dyr med gjentatt eller kontinuerlig eksponering (1 dag til 4 uker med eksponeringsnivåer opp til 10 ganger den kliniske steady-state plasmakonsentrasjonen) var begrenset til forsterkede farmakologiske effekter. Sammenligning mellom engangs og gjentatt doseringsstudier har vist at toksisitet var relatert primært til eksponeringsvarigheten. Alle bivirkninger, primære og sekundære, som var et resultat av forsterket farmakologisk aktivitet, var reversible. Bivirkninger som var et resultat av forlenget fysiologisk stress som en reaksjon på ikke-hemostatisk koagulasjonstilstand ble ikke observert etter kort eksponering sammenlignbar med klinisk bruk, selv ved mye høyere doser.

Bivalirudin er indisert for kortvarig administrasjon, derfor er ikke data på karsinogene langtidseffekter tilgjengelig. Bivalirudin var ikke mutagen eller klastogen i standardundersøkelser for slike effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Natriumhydroksid 2 % (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Følgende legemidler bør ikke blandes med bivalirudin da det har resultert i uklar væske, dannelse av mikropartikler eller utfelling; alteplase, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid (HCI), diazepam, proklorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vankomycinhydroklorid.

Følgende seks legemidler viser uforlikelighet med bivalirudin ved visse dosekonsentrasjoner. Tabell 9 gir en oversikt over kjente forlikelige og uforlikelige konsentrasjoner av disse legemidlene. Legemidlet som er uforlikelige med bivalirudin ved høyere konsentrasjoner er: dobutaminhydrokchlorid, famotidin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam og prometazin HCl.

Tabell 9. Legemidler med uforlikelige dosekonsentrasjoner i forhold til bivalirudin

Legemidler med uforlikelige dosekonsentrasjoner	Forlikelige konsentrasjoner	Uforlikelige konsentrasjoner
Dobutaminhydroklorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollaktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolhydroklorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazinhydroklorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Holdbarhet

4 år

Rekonstituert oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist i 24 timer ved 2–8 °C. Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Av mikrobiologiske årsaker bør produktet brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart er det brukerens ansvar å avgjøre brukstid og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette bør

normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Angiox leveres som frysetørket pulver i 10 ml hetteglass til engangsbruk (Type 1) lukket med en bytylgummipropp og forseglet med aluminiumslokk.

Angiox er tilgjengelig i pakninger à 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instrukser til tilberedning

Aseptisk prosedyre skal benyttes ved tilberedning og administrasjon av Angiox.

Tilsett 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til ett hetteglass Angiox og rotér forsiktig til alt er oppløst og oppløsningen er klar.

Trekk ut 5 ml fra hetteglasset, og fortynn videre til et totalt volum på 50 ml med glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Dette gir en sluttkonsentrasjon av bivalirudin på 5 mg/ml.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken bøs inspiseres visuelt for utfelling og misfarging. Oppløsning som inneholder utfelling skal ikke brukes.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken vil bli en klar til lett opalescerende, fargeløs til lysegul oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE (NUMRE)

EU/1/04/289/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.09.2004
Dato for siste fornyelse: 23.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se vedlegg 1: Preparatomtale pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

For å sikre korrekt bruk av Angiox og for å hindre medisineringsfeil skal innehaver av markedsføringstillatelsen påse at alle foreskrivere som forventes å skrive ut / bruke Angiox, får opplæring i dosering og administrering. Opplæringsmateriell inkluderer en lysbildepresentasjon, doseringskort som beskrevet i risikominimeringsaktivitetene i RMP, samt en kopi av Preparatomtalen. Opplæringsmateriellet vil bli brukt i alle medlemslandene, både som første opplæring og videreutdanning dersom det rapporteres om bare bolusdosering uten påfølgende infusjon.

Lysbildene vil inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Godkjent dose for pasienter som gjennomgår perkutan koronar intervensjon (PCI): Det lisensierte og godkjente doseringsregimet for Angiox i en intravenøs (IV) bolusinjeksjon på 0,75 mg/kg kroppsvekt, umiddelbart etterfulgt av en intravenøs infusjon på 1,75 mg/kg/time minst like lenge som PCI-en varer.
- Angiox må administreres som en bolusdose umiddelbart etterfulgt av en intravenøs infusjon, selv om det er planlagt en kort PCI-prosedyre. Må ikke brukes uten fortynning.
- For pasienter som gjennomgår PCI, MÅ det først administreres bivalirudin som en intravenøs bolus, umiddelbart etterfulgt av en infusjon. Dette doseringsregimet er nødvendig for å oppnå

og opprettholde den plasmakonsentrasjonen som er nødvendig for effektiv iskemisk beskyttelse under PCI. Basert på halveringstiden til bivalirudin (25 minutter) vil unnlatelse av å starte en infusjon etter Angiox-bolus føre til en plasmakonsentrasjon som er under påkrevet nivå i løpet av minutter.

- I ImproveR-registeret ble bolusdosering (uten påfølgende infusjon) observer i klinisk praksis i EU. Dette doseringsmønsteret ble assosiert med økt forekomst av iskemiske hendelser på sykehus (MACE). Sikkerheten og effektiviteten til en bolusdose uten påfølgende infusjonsdose med ANGIOX er ikke evaluert og anbefales ikke, selv dersom det er planlagt en kort PCI-prosedyre.
- Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerusfiltrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min) og hos pasienter som er avhengige av dialyse.
- Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30–59 ml/min) bør infusjonshastigheten reduseres til 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen forblir 0,75 mg/kg (eller 0,5 mg/kg hos pasienter som fortsetter til PCI etter å ha mottatt bivalirudin pre-kat. lab (UA/NSTEMI)).

Doseringskortene vil inneholde følgende nøkkelinformasjon

- Angiox må administreres som bolusdose umiddelbart etterfulgt av en intravenøs infusjon, selv om det er planlagt en kort PCI-prosedyre.
- Ikke bruk bivalirudin uten først å fortynne det.
- Informasjon i tabellform om dosering etter pasientens kroppsvekt.
- Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerusfiltrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min) og hos pasienter som er avhengige av dialyse.
- Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30–59 ml/min) bør infusjonshastigheten reduseres til 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen forblir 0,75 mg/kg, eller 0,5 mg/kg hos pasienter som fortsetter til PCI etter å ha mottatt bivalirudin pre-kat. lab (UA/NSTEMI).
- Kortfattet informasjon om preparerings- og administrasjonsinstruksjoner.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig om doseringskortet sammen med en kommunikasjonsplan med den kompetente nasjonale myndighet i hver medlemsstat før distribusjon i medlemsstaten.

Bruk av Angiox doseringskort anbefales som en hurtigreferanseveiledning. Helsepersonell anbefales å se Angiox Preparatomtale for fullstendig informasjon om dosering.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (10 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Bivalirudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.
Etter rekonstituering: 1 ml inneholder 50 mg bivalirudin.
Etter fortynning: 1 ml inneholder 5 mg bivalirudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumhydroksid 2 %.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Frysetørket pulver: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4RS
STORBRITANNIA

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/289/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Angiox 250 mg pulver til konsentrat
bivalirudin
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
bivalirudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Angiox er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Angiox
3. Hvordan du bruker Angiox
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Angiox
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Angiox er og hva det brukes mot

Angiox inneholder et middel som heter bivalirudin, som er et antitrombotisk middel. Antitrombotiske midler forhindrer dannelse av blodpropper (trombose).

Angiox brukes til behandling av pasienter:

- med brystsmerter på grunn av hjertesykdom (akutt koronarsyndrom – AKS)
- som skal gjennomgå et kirurgisk inngrep for å behandle tilstopping i blodårer (angioplastikk eller perkutan koronar intervensjon – PCI)

2. Hva du må vite før du bruker Angiox

Bruk ikke Angiox

- dersom du er allergisk overfor bivalirudin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller hirudiner (andre blodfortynnende legemidler).
- dersom du har, eller nylig har hatt blødning i mage, tarm, urinblære eller andre organer f. eks. om du har sett unormalt blod i avføring eller urin (unntatt menstruasjonsblødning).
- hvis du har, eller har hatt, problemer med blodlevringen din (et lavt antall blodplater).
- dersom du har alvorlig høyt blodtrykk.
- hvis du har infeksjon i hjertets vev.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer eller dersom du trenger dialyse.

Kontakt lege hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege før du bruker Angiox

- dersom det oppstår blødninger (dersom det skjer, skal behandling med Angiox stanses). Gjennom hele behandlingsperioden kontrollerer legen om du har tegn på blødninger.
- dersom du tidligere har fått behandling med legemidler som likner Angiox (f.eks. lepirudin).
- før oppstart av behandlingen, informerer legen deg om tegnene på en allergisk reaksjon. Slike reaksjoner er mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer).

- dersom du får strålebehandling i blodårene som fører blod til hjertet (behandling som kalles beta- eller gamma-brakyterapi).

Etter behandling med Angiox for en hjertehendelse, skal du være på sykehuset i minst 24 timer, og du skal overvåkes for eventuelle symptomer eller tegn som ligner på de som minner deg om hjertehendelsen og førte til sykehusinnleggelsen.

Barn og ungdom

- dersom du er et barn (under 18 år), er ikke dette legemidlet egnet for deg.

Andre legemidler og Angiox

Rådfør deg med lege
- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du bruker blodfortynnende legemidler eller legemidler som forhindrer dannelse av blodpropp (antikoagulantia eller antitrombotika, f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, acetylsalicylsyre, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Disse legemidlene kan øke risikoen for bivirkninger som blødning, når de gis samtidig med Angiox. Resultatet av warfarinblodprøven din (INR-prøven) kan påvirkes av Angiox.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Angiox skal ikke brukes under graviditet med mindre det er klart nødvendig. Legen din vil avgjøre om behandlingen er hensiktsmessig for deg. Dersom du ammer avgjør legen din om Angiox skal brukes eller ikke.

Kjøring og bruk av maskiner

Legemidlets effekter er kjent for å være kortvarige. Angiox gis bare til en pasient på sykehus. Det er derfor usannsynlig at det skal påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Angiox inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Angiox

Behandling med Angiox overvåkes av en lege. Legen bestemmer hvor mye Angiox du skal ha, og vil klargjøre medisinen.

Dosen avhenger av vekten din eller typen behandling du skal ha.

Dosering

For pasienter med akutt koronarsyndrom (AKS) som behandles medisinsk, er den anbefalte **startdosen:**

- 0,1 mg/kg kroppsvekt som en intravenøs injeksjon fulgt av en infusjon (drypp) i en vene på 0,25 mg/kg kroppsvekt per time i opptil 72 timer. Dersom du, etter dette, trenger perkutan koronar intervensjon, vil dosen økes til:

- 0,5 mg/kg kroppsvekt som en intravenøs injeksjon fulgt av en infusjon i en vene på 1,75 mg/kg kroppsvekt per time i løpet av hele PCI.

- Når denne behandlingen er ferdig, kan infusjonsdosen reduseres igjen til 0,25 mg/kg kroppsvekt per time i ytterligere 4 til 12 timer.

Dersom du trenger en bypass-operasjon, skal behandlingen med bivalirudin enten stanses én time før operasjonen eller en bolusdose på **0,5 mg/kg** kroppsvekt administreres ved injeksjon etterfulgt av en infusjon på **1,75 mg/kg** kroppsvekt per time gjennom hele operasjonen.

For pasienter som skal gjennomgå perkutan koronar intervensjon (PCI) er den anbefalte dosen:

- **0,75 mg/kg** kroppsvekt som intravenøs injeksjon, umiddelbart etterfulgt av en infusjon (drypp) i en vene på **1,75 mg/kg** kroppsvekt per time, minst gjennom hele PCI-prosedyren. Den intravenøse infusjonen kan fortsette ved denne dosen i opptil 4 timer etter avslutning av PCI og for STEMI-pasienter (pasienter med en alvorlig type hjerteinfarkt) skal den fortsette ved denne dosen i opptil 4 timer. Infusjonen kan bli etterfulgt av en infusjon ved en lavere dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt i ytterligere 4 til 12 timer.

Reduksjon av Angiox-dosen kan være nødvendig dersom du har nyreproblemer.

Hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, kan dosen måtte reduseres.

Legen avgjør hvor lenge du skal behandles.

Angiox gis som injeksjon, fulgt av infusjon (drypp), i en vene (aldri i en muskel). Dette gis under oppsyn av lege med erfaring i behandling av pasienter med hjertesykdom.

Dersom du får for mye av Angiox

Det er legen som bestemmer hvordan du skal behandles, også når det gjelder når behandlingen skal stoppes og overvåking av eventuelle negative effekter.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.
Hvis du får noen av de følgende, potensielt alvorlige, bivirkningene:

- **når du er på sykehuset: fortell lege eller sykepleier øyeblikkelig**
- **når du har forlatt sykehuset: kontakt legen direkte eller oppsøk akuttmottak eller nærmeste sykehus**

De vanligste (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer) alvorlige bivirkningene etter behandling med Angiox, er kraftig blødning som kan forekomme hvor som helst inne i kroppen (f.eks. magesekken, fordøyelsessystemet (deriblant blodig oppkast eller avføring), bukhulen, lungene, lysken, urinblæren, hjertet, øyet, øret, nesen eller hjernen). Disse kan, i sjeldne tilfeller, føre til et slag eller være fatale. Opphovning eller smerter i lysken eller armen, ryggsmerter, blåmerker, hodepine, opphosting av blod, rosa eller rød urin, svetting, ørhet, kvalme eller svimmelhet grunnet lavt blodtrykk kan være tegn på indre blødning. Forekomst av blødning er mer sannsynlig når Angiox brukes i kombinasjon med andre antikoagulantia eller antitrombotika (se pkt. 2 ”Andre legemidler og Angiox”).

- Blødning og blåmerker på punksjonsstedet (etter PCI-behandling) kan være smertefullt. I sjeldne tilfeller kan kirurgi være påkrevd for å reparere blodkaret i lysken (fistel, pseudoaneurisme) (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer). I mindre vanlige tilfeller (kan

oppstå hos opptil 1 av 100 personer) kan antallet blodplater være lavt, hvilket kan forverre en eventuell blødning. Tannkjøttblødning (mindre vanlig, kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) er som regel ikke alvorlig).

- Allergiske reaksjoner – er mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) og normalt ikke alvorlige, men kan bli alvorlige under enkelte omstendigheter, og i sjeldne tilfeller være dødelige grunnet lavt blodtrykk (sjokk). De kan starte med begrensede symptomer som kløe, rødhet i huden, utslett eller små kuler på huden. Av og til kan reaksjoner være mer alvorlige med kløe i svelget, tetthet i svelget, opphovning i øyne, ansikt, tunge eller lepper, lys plystrelyd under innånding (stridor), vanskeligheter med å puste inn eller ut (gisping).

- Trombose (blodpropp) er en mindre vanlig bivirkning (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) som kan resultere i alvorlige eller dødelige komplikasjoner som hjerteinfarkt. Trombose inkluderer koronararterietrombose (blodpropp i hjertearteriene eller i en stent som kjennes ut som et hjerteinfarkt, som også kan være dødelig) og/eller trombose i kateteret – begge er sjeldne (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer).

Dersom du får en av følgende (potensielt mindre alvorlige) bivirkninger:

- **mens du er på sykehus: informer lege eller sykepleier**
- **etter at du har forlatt sykehuset: rådfør deg først med lege. Hvis legen ikke er tilgjengelig, gå umiddelbart til akuttmottaket på ditt nærmeste sykehus**

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):
- Mindre blødning

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):
- Anemi (lavt antall blodceller)
- Hematom (blåmerker)

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):
- Kvalme og/eller oppkast

Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):
- Forhøyet INR-test (resultat fra warfarinblodprøve) (se pkt. 2, "Andre legemidler og Angiox")
- Angina eller brystsmerter
- Langsom puls
- Hurtig puls
- Kortpustethet
- Reperfusjonsskade (ingen eller langsom refleks): redusert strømning i hjertearteriene etter de er åpnet på nytt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Angiox

Siden Angiox kun er et sykehuslegemiddel, er helsepersonell ansvarlig for oppbevaringen.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Lyofilisert (frysetørket) pulver: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Oppløsningen skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.
Legen vil kontrollere oppløsningen og kaste den dersom den inneholder partikler eller er misfarget.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Angiox

- Virkestoff er bivalirudin.
- Hvert hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.
- Etter rekonstituering (tilsetning av 5 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset for å løse opp pulveret), inneholder 1 ml 50 mg bivalirudin.
- Etter fortynning (blanding av 5 ml av den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonspose [totalt volum 50 ml] med glukoseoppløsning eller natriumkloridoppløsning) inneholder 1 ml 5 mg bivalirudin.
- Hjelpestoffer er mannitol og natriumhydroksid 2 % (til pH-justering).

Hvordan Angiox ser ut og innholdet i pakningen

Angiox er et pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).
Angiox er et hvitt til gråhvitt pulver i hetteglass.
Angiox er tilgjengelig i kartonger à 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX 14 4SA
STORBRITANNIA

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

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

España
Ferrer Farma, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
THESPIS PHARMACEUTICAL LtdΤηλ:
Τηλ: +357-22677710

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Helsepersonell skal se preparatomtalen for fullstendig reseptinformasjon.

Angiox er indisert som antikoagulasjonsmiddel hos voksne pasienter som gjennomgår perkutankoronar intervensjon (PCI), inkludert pasienter med ST-segment elevasjons myokardinfarkt (STEMI) som gjennomgår primær PCI.

Angiox er også indisert ved behandling av voksne pasienter med utstabil angina/non-ST segmentelevasjonsmyokardinfarkt (UA/NSTEMI) planlagt for øyeblikkelig eller tidlig intervensjon.

Angiox skal gis sammen med acetylsalisylsyre og klopidogrel.

Instrukser til tilberedning

Aseptisk prosedyre skal benyttes ved tilberedning og administrasjon av Angiox.

Tilsett 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til ett hetteglass Angiox og rotér forsiktig til alt er oppløst og oppløsningen er klar.

Trekk ut 5 ml fra hetteglasset, og fortynn videre til et totalt volum på 5 % 50 ml glukose injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Dette gir en sluttkonsentrasjon av bivalirudin på 5 mg/ml.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken bøs inspiseres visuelt for utfelling og misfarging. Oppløsning som inneholder utfelling skal ikke brukes.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken vil bli en klar til lett opalescerende, fargeløs til lysegul oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Uforlikeligheter

Følgende legemidler bør ikke blandes med bivalirudin da det har resultert i uklar væske, dannelse av mikropartikler eller utfelling; alteplase, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid (HCI), diazepam, proklorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vankomycinhydroklorid.

Følgende seks legemidler viser uforlikelighet med bivalirudin ved visse dosekonsentrasjoner. Se pkt. 6.2 for en oversikt over forlikelige og uforlikelige konsentrasjoner av disse sammensetningene. Legemidlet som er uforlikelige med bivalirudin ved høyere konsentrasjoner er: dobutaminhydrokchlorid, famotidin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam og prometazin HCl.

Kontraindikasjoner

Angiox er kontraindisert hos pasienter med:

- kjent overfølsomhet overfor bivalirudin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller hirudiner.
- aktiv blødning eller økt blødningsrisiko på grunn av forstyrrelser i hemostasen og/eller irreversible koagulasjonsforstyrrelser.
- alvorlig ukontrollert hypertensjon
- subakutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR<30 ml/min) eller dialyseavhengige pasienter. (se pkt. 4.3 i preparatomtalen).

Dosering

Pasienter som gjennomgår PCI, inkludert pasienter med myokardinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI) som gjennomgår primær PCI

Anbefalt dosering av bivalirudin til pasienter som gjennomgår PCI er en intravenøs bolusdose på 0,75 mg/kg kroppsvekt umiddelbart fulgt av en intravenøs infusjon med en infusjonshastighet på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time, som gis minst under hele inngrepet. Infusjonen på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time kan fortsette i opptil 4 timer etter PCI og ved en redusert dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt/time i ytterligere 4–12 timer dersom klinisk nødvendig. Hos STEMI-pasienter skal infusjonen ved en dose på 1,75 mg/kg kroppsvekt fortsettes i opptil 4 timer etter PCI og fortsettes ved redusert dose på 0,25 mg/kg/t i ytterligere 4–12 timer dersom klinisk nødvendig (se pkt. 4.4).

Pasienten må overvåkes nøye etter primær PCI for eventuelle symptomer på myokardiskemi.

Pasienter med utstabil angina/non-ST segment elevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI)

Den anbefalte startdosen av bivalirudin til pasienter med akutt koronarsyndrom som har fått medisinsk behandling er en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg fulgt av en infusjon på 0,25 mg/kg/time. Pasienter som skal ha medisinsk behandling kan fortsette med en infusjon på 0,25 mg/kg/time i inntil 72 timer.
Dersom pasienten som har fått medisinsk behandling skal ha videre PCI, skal en ytterligere bolus med bivalirubin på 0,5 mg/kg gis før prosedyren og infusjonen økes til 1,75 mg/kg/time som skal vare under hele prosedyren.
Etter PCI, kan den reduserte infusjonsdosen på 0,25 mg/kg/time gjenopptas i 4-12 timer dersom klinisk nødvendig.

For pasienter som skal ha videre ”off-pump” bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse bivalirudininfusjonen fortsette inntil operasjonstidspunkt. Rett før operasjonen skal en bolusdose på 0,5 mg/kg administreres, etterfulgt av en intravenøs infusjon på 1,75 mg/kg/time som skal vare under inngrepet.

For pasienter som skal ha videre ”on-pump”bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse infusjonen fortsette inntil 1 time før operasjonen. Deretter skal infusjonen med bivalirudin avbrytes og pasienten behandles med ufraksjonert heparin (UFH).

For å sikre riktig administrering av bivalirudin, skal den fullstendig oppløste, rekonstituerte og fortynnede oppløsningen blandes grundig før administrering (se pkt. 6.6). Bolusdosen bør gis med et raskt intravenøst trykk for å sikre at hele bolusdosen når frem til pasienten før starten av prosedyren.

Slanger til intravenøs infusjon skal primes med bivalirudin for å sikre kontinuerlig legemiddelinfusjon etter tilførsel av bolusdosen.

Infusjonsdosen skal startes rett etter administrering av bolusdosen, slik at tilførsel til pasienten før prosedyren sikres, og fortsettes uavbrutt gjennom hele prosedyren. Sikkerheten og effekten av en bolusdose med bivalirudin uten påfølgende infusjon er ikke evaluert, og er ikke anbefalt selv om en kort PCI-prosedyre er planlagt.

En økning i aktivert koagulasjonstid (ACT) kan brukes som en indikasjon på at pasienten har fått bivalirudin.

Nedsatt nyrefunksjon
Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR<30 ml/min) og hos dialyseavhengige pasienter (se pkt. 4.3).

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon skal ikke AKS-dosen (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/time infusjon) justeres.

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30-59 ml/min) som gjennomgår PCI (enten de behandles med bivalirudin mot AKS eller ikke) skal ha en lavere infusjonshastighet på 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen skal ikke endres fra doseringen som er beskrevet for AKS eller PCI ovenfor.

Nedsatt leverfunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig.
(For full informasjon om dosering, se pkt. 4.2 i preparatomtalen)

Holdbarhet

4 år

Rekonstituert oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist i 24 timer ved 2–8 °C. Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.