

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

Léčivý přípravek již není registrován

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Angiox 250 mg – prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje bivalirudinum 250 mg.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml rekonstituovaného roztoku bivalirudinum 50 mg.

Po naředění obsahuje 1 ml naředěného roztoku bivalirudinum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až nažedlý lyofilizovaný prášek

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Angiox je indikován jako antikoagulancium pro dospělé pacienty, kteří podstupují perkutánní koronární zákrok (PCI) včetně pacientů s infarktem myokardu s elevací ST úseku (STEMI), kteří podstupují primární PCI.

Angiox je dále určen k léčbě dospělých pacientů s nestabilní anginou pectoris / infarktem myokardu bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI), kteří jsou indikováni k neodkladné nebo časně intervenci.

Přípravek Angiox by měl být podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou a klopidoogrelem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Angiox by měl podávat lékař, který má zkušenosti buď s postupy akutní koronární péče, nebo s koronárními zákroky.

#### Dávkování

#### *Pacienti podstupující PCI včetně pacientů s infarktem myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) podstupující primární PCI*

Doporučená dávka bivalirudinu pro pacienty, kteří podstupují PCI, je intravenózní bolus v dávce 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta/hodinu, nejméně po celou dobu trvání zákroku. Podle aktuálního klinického stavu pacienta může infuze 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti/h pokračovat i po zákroku PCI, a to až další 4 hodiny a následně ve snížené dávce 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti/hodina po dalších 4-12 hodin. U pacientů se STEMI by měla být podávána infuze 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti/hodina po dobu až 4 hodin po PCI a následně by měla pokračovat ve snížené dávce 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti/hodina po dalších 4 až 12 hodin, pokud to vyžaduje klinický stav (viz bod 4.4).

Po primární PCI je nutné u pacientů pečlivě monitorovat projevy a příznaky ischémie myokardu.

### Pacienti s nestabilní anginou pectoris / infarktem myokardu bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI)

Doporučená počáteční dávka bivalirudinu pro farmakologicky léčené pacienty s akutním koronárním syndromem (ACS) je bolus 0,1 mg/kg intravenózně, a dále pokračovat formou infuze v dávce 0,25 mg/kg/h. K farmakologické stabilizaci pacienta může být infuze 0,25 mg/kg/h podávána po dobu až 72 hod. Pokud je farmakologicky léčený pacient následně indikován k PCI, má být před výkonem podán další bolus přípravku v dávce 0,5 mg/kg bivalirudinu a dávka podávaná infuzí zvýšena na 1,75 mg/kg/h po dobu trvání zákroku. Po ukončení zákroku PCI, pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze po další 4-12 hodin podávat infuzí sníženou dávku 0,25 mg/kg/h.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (coronary artery bypass graft, CABG) bez mimotělního oběhu, má být intravenózní infuze bivalirudinu podávána až do doby zákroku. Těsně před zákrokem má být podán bolus 0,5 mg/kg a následně, po dobu trvání zákroku, má být intravenózní infuzí podáváno 1,75 mg/kg/h.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (CABG) s použitím mimotělního oběhu, má být intravenózní infuze bivalirudinu podávána až do 1 hodiny před plánovaným zákrokem. Pak je třeba infuzi přerušit a pacientovi má být dále podáván nefrakcionovaný heparin (UFH).

Pro zajištění řádného podání bivalirudinu je vhodné před podáním zcela rozpuštěný, rekonstituovaný a naředěný přípravek řádně promíchat (viz bod 6.6). Bolus má být podán rychlým vstříknutím do žíly, aby pacient dostal celou bolusovou dávku před zahájením procedury.

Nitrožilní infuzní set by měl být předem naplněn bivalirudinem, aby se zajistila kontinuita infuze léku po podání bolusové dávky.

Infuzi je třeba zahájit bezprostředně po podání bolusu, který má být pacientovi podán před zahájením procedury, a pak má pokračovat nepřetržitě po celou dobu provádění procedury. Bezpečnost a účinnost bolusu bivalirudinu bez následné infuze nebyla hodnocena a nedoporučuje se ani v případě plánovaného krátkého zákroku PCI.

Zvýšení hodnoty aktivovaného koagulačního času (ACT) může být použito jako ukazatel toho, že pacient dostal bivalirudin.

Hodnoty ACT 5 minut po podání jednorázové dávky přípravku jsou v průměru 365 +/- 100 sekund. Pokud je 5minutová hodnota ACT nižší než 225 sekund, je třeba podat druhý bolus přípravku v dávce 0,3 mg/kg.

Jakmile je hodnota ACT vyšší než 225 sekund, není nutné žádné další sledování za předpokladu, že je dále přípravek řádně podáván infuzí 1,75 mg/kg/hod.

Pokud je pozorováno nedostatečné zvýšení hodnoty ACT, může být příčina nalezena v nesprávné přípravě medikace, která může být například představována nedostatečným rozmícháním přípravku Angiox nebo poruchou nitrožilního infuzního setu.

Arteriální kanylu (arteriální sheath) lze vyjmout z cévy 2 hodiny po ukončení infuze bivalirudinu bez nutnosti sledování antikoagulace.

#### *Podávání s jinou antikoagulační léčbou*

U pacientů se STEMI, kteří podstupují primární PCI, by standardní pomocná terapie před přijetím do nemocnice měla zahrnovat klopidoogrel a může zahrnovat časné podání UFH (viz bod 5.1).

S podáváním přípravku Angiox lze začít 30 minut po ukončení intravenózního podávání nefrakcionovaného heparinu nebo 8 hodin po ukončení podkožního podávání nízkomolekulárního heparinu.

Přípravek Angiox lze používat v kombinaci s inhibítorem GP IIb/IIIa. Více informací o použití bivalirudinu s inhibítorem GP IIb/IIIa nebo bez něj naleznete v bodě 5.1.

#### *Ledvinová nedostatečnost*

Použití přípravku Angiox je kontraindikováno u pacientů s těžkou renální insuficiencí (GFR < 30 ml/min) a u pacientů závislých na dialýze (viz bod 4.3).

Dávka přípravku pro pacienty s ACS (0,1 mg/kg jako bolus, dále infuze 0,25 mg/kg/h) by neměla být pro pacienty s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí upravována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30 - 59 ml/min), kteří podstupují PCI (bez ohledu na to, zda byl podáván bivalirudin z indikace ACS, nebo ne), se doporučuje snížit dávkování přípravku v infuzi na 1,4 mg/kg/h. Bolusová dávka by neměla být odlišná od doporučení popsaných pro indikaci ACS nebo PCI viz výše.

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být během PCI pečlivě sledováni s ohledem na klinické příznaky krvácení, protože u těchto pacientů je clearance bivalirudinu snížena (viz kapitola 5.2). Pokud je po pěti minutách hodnota ACT nižší než 225 sekund, má být podán druhý bolus v dávce 0,3 mg/kg a po pěti minutách po jeho podání má být znovu zkontrolována hodnota ACT. Pokud je i poté pozorováno nedostatečné zvýšení hodnoty ACT, může být příčina v nesprávné přípravě medikace, která může být například představována nedostatečným rozmícháním přípravku Angiox nebo poruchou nitrožilního infuzního setu.

#### *Jaterní poruchy*

Dávky není nutné nijak upravovat. Farmakokinetické studie ukazují, že jaterní metabolismus bivalirudinu je omezený, proto nebyla bezpečnost a účinnost bivalirudinu speciálně prověřována u pacientů s jaterními poruchami.

#### *Starší pacienti*

V případě starších pacientů je nutné z důvodu věkem podmíněného zhoršení renálních funkcí věnovat zvýšenou pozornost z důvodu vysokého rizika krvácení. Úprava dávek u této věkové skupiny by se měla řídit renálními funkcemi.

#### *Pediatrická populace*

V současnosti neexistuje indikace pro použití přípravku Angiox u dětí mladších 18 let a nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

#### Způsob podání

Angiox je určen pro intravenózní podání.

Přípravek Angiox je třeba nejprve rekonstituovat. 1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 50 mg bivalirudinu. Takto rekonstituovaný přípravek je třeba dále naředit do celkového objemu 50 ml, takže výsledný naředěný roztok obsahuje 5 mg bivalirudinu/1 ml roztoku.

Před podáním je třeba rekonstituovaný a naředěný přípravek řádně promíchat.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Angiox je kontraindikován u pacientů s/se:

- známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 nebo na hirudiny
- aktivními projevy krvácení nebo se zvýšeným rizikem krvácení z důvodu poruch hemostázy a/nebo s ireverzibilními poruchami srážlivosti krve,

- těžkou nekontrolovanou hypertenzí,
- subakutní bakteriální endokarditidou,
- těžkou poruchou ledvin (GF < 30 ml/min) a u dialyzovaných pacientů.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Angiox není určen pro intramuskulární podání. Přípravek nepodávejte intramuskulárně.

##### Krvácení

Během léčby je třeba pozorně sledovat, zda pacient nevykazuje známky krvácení, a to zejména v případech, že je bivalirudin používán v kombinaci s jinými antikoagulancii (viz bod 4.5). I když v souvislosti s bivalirudinem většinou dochází ke krvácení v místě tepenné punkce, může u pacientů, u kterých probíhá zákrok PCI, dojít v průběhu léčby ke krvácení v kterémkoliv místě. Známkou krvácení může být neočekávaný pokles hematokritu, hemoglobinu nebo krevního tlaku. Pokud krvácení nastane nebo pokud je na něj podezření, je třeba léčbu ukončit.

Žádné antidotum bivalirudinu není známo, ale jeho účinky rychle odeznívají ( $T_{1/2}$  je  $25 \pm 12$  minut).

Delší podávání infuzí bivalirudinu po PCI v doporučených dávkách nebyly spojeny se zvýšeným výskytem krvácení (viz bod 4.2).

##### Použití v kombinaci s inhibitory krevních destiček nebo antikoagulancii

Při použití v kombinaci s antikoagulačními léčivými přípravky lze očekávat zvýšené riziko krvácení (viz bod 4.5). Při použití bivalirudinu v kombinaci s inhibitory krevních destiček nebo antikoagulačním přípravkem je třeba pravidelně sledovat klinické a biologické parametry hemostázy.

U pacientů, kteří užívají warfarin a jsou léčeni bivalirudinem, je třeba sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalised Ratio, INR), aby se zajistilo, že se po ukončení léčby bivalirudinem hladiny vrátí k hodnotám před léčbou.

##### Přecitlivělost

V klinických studiích byly méně často hlášeny alergické reakce ( $\geq 1/1000$  až  $\leq 1/100$ ). Je ale třeba podniknout nezbytná opatření pro tyto situace. Pacienti by měli být informováni o prvních příznacích alergických reakcí včetně kopřivky, svědivé vyrážky, tísně na hrudi, sípotu, nízkého tlaku a anafylaxe. V případě šoku je třeba dodržovat současné léčebné postupy pro léčbu šoku. Anafylaxe včetně anafylaktického šoku s fatálními důsledky byly po uvedení přípravku na trh hlášeny velmi vzácně ( $\leq 1/10\,000$ ), (viz bod 4.8).

Pozitivita protilátek proti bivalirudinu vyžadující emergentní léčbu je vzácná a dosud nebyla prokázána souvislost s klinicky doloženými alergickými nebo anafylaktickými reakcemi. U pacientů, kterým byl dříve podáván lepirudin a kteří si proti němu vytvořili protilátky, je třeba postupovat opatrně.

##### Akutní trombóza stentu

Akutní trombóza stentu (do 24 hodin) byla pozorována u pacientů se STEMI, kteří podstupují primární PCI a kteří byli léčeni revaskularizací cílové cévy (Target Vessel Revascularisation, TVR), viz body 4.8 a 5.1. Většina z těchto případů nebyla fatální. Toto zvýšené riziko akutní trombózy stentu bylo pozorováno v prvních 4 hodinách po ukončení zákroku u pacientů, kteří buď ukončili infuzi bivalirudinu na konci zákroku nebo dostávali dále infuzi ve snížené dávce 0,25 mg/kg/h (viz bod 4.2). Pacienti by měli zůstat alespoň 24 hodin ve zdravotnickém zařízení, které je schopno zvládat ischemické komplikace, a po primární PCI je u nich nutné pečlivě monitorovat projevy a příznaky ischemie myokardu.

## Brachyterapie

Během gama brachyterapie s použitím přípravku Angiox byla v průběhu terapie pozorována tvorba krevních sraženin.

Při beta brachyterapii je třeba přípravek Angiox podávat opatrně.

## Pomocná látka

Angiox obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, tzn. neobsahuje téměř žádný sodík.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Byly provedeny studie působení přípravku s inhibitory krevních destiček včetně kyseliny acetylsalicylové, tiklopidinu, klopidoogrelu, abciximabu, eptifibatidu nebo tirofibanu. Výsledky nenavštěvují tomu, že by docházelo k farmakodynamickým interakcím s těmito léčivými přípravky.

Při použití přípravku v kombinaci s protisrážlivými přípravky (heparin, warfarin, trombolitika nebo antiagregační léčiva) lze na základě znalosti mechanismu jejich účinku očekávat zvýšení rizika krvácení.

V každém případě by měly být při použití bivalirudinu v kombinaci s inhibitory krevních destiček nebo antikoagulancii pravidelně sledovány klinické a biologické parametry hemostázy.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání bivalirudinu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech jsou nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Angiox by neměl být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje podávání bivalirudinu.

#### Kojení

Není známo, zda se bivalirudin vylučuje do lidského mateřského mléka. U kojících matek je třeba při podávání přípravku Angiox postupovat opatrně.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Angiox nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

- Mezi nejčastější závažné a smrtelné nežádoucí účinky patří velké krvácení (krvácení v místě zavedení kanyly a mimo něj, včetně nitrolebního krvácení) a hypersenzitivita, včetně anafylaktického šoku. Trombóza koronární tepny a trombóza koronárního stentu s infarktem myokardu a trombóza katétru byly hlášeny vzácně. Chyby v aplikaci přípravku mohou mít za následek smrtelnou trombózu.
- U pacientů dostávajících warfarin dochází při podání bivalirudinu ke zvýšení INR.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky bivalirudinu uváděné ve studiích HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 a plynoucí ze zkušeností po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle jednotlivých tříd orgánových systémů.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky bivalirudinu uváděné ve studiích HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 a po uvedení na trh**

| <b>Třída orgánového systému</b>            | <b>Velmi časté<br/>(<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Časté<br/>(<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Méně časté<br/>(<math>\geq 1/1000</math> a <math>\leq 1/100</math>)</b>    | <b>Vzácné<br/><math>\geq 1/10\,000</math> až <math>\leq 1/1000</math></b>                                                                                       | <b>Velmi vzácné<br/>(<math>&lt; 1/10\,000</math>)</b> |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému        |                                                 | Pokles hladiny hemoglobinu                                          | Trombocytopenie, anémie                                                       |                                                                                                                                                                 |                                                       |
| Poruchy imunitního systému                 |                                                 |                                                                     | Přecitlivělost, včetně anafylaktické reakce a šoku, včetně fatálních následků |                                                                                                                                                                 |                                                       |
| Poruchy nervového systému                  |                                                 |                                                                     | Bolesti hlavy                                                                 | Nitrolební krvácení                                                                                                                                             |                                                       |
| Poruchy oka                                |                                                 |                                                                     |                                                                               | Nitrooční krvácení                                                                                                                                              |                                                       |
| Poruchy ucha a labyrintu                   |                                                 |                                                                     |                                                                               | Krvácení z ucha                                                                                                                                                 |                                                       |
| Srdeční poruchy                            |                                                 |                                                                     |                                                                               | Srdeční tamponáda, perikardiální krvácení, infarkt myokardu, trombóza koronární tepny, bradykardie, ventrikulární tachykardie, angina pectoris, bolest na prsou |                                                       |
| Cévní poruchy                              | Malé krvácení v kterémkoli místě                | Velké krvácení v kterémkoli místě, včetně případů končících úmrtím  | Hematom, hypotenze                                                            | Trombóza koronárního stentu včetně případů úmrtí <sup>c</sup> , trombóza včetně případů úmrtí, arteriovenózní píštěl, trombóza katétru, cévní pseudoaneurysma   | Kompartment-syndrom <sup>a,b</sup>                    |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                                                 |                                                                     | Epistaxe, hemoptýza, krvácení z hltanu                                        | Pulmonální krvácení, dyspnoe <sup>a</sup>                                                                                                                       |                                                       |
| Gastrointestinální poruchy                 |                                                 |                                                                     | Krvácení do gastrointestinálního                                              | Peritoneální krvácení,                                                                                                                                          |                                                       |

|                                                     |  |                                                                                                              |                                                                                                                                |                                                                                                        |  |
|-----------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                     |  |                                                                                                              | traktu (včetně hematemézy, melény, krvácení z jícnu, análního krvácení), retroperitoneální krvácení, krvácení dásní, nevolnost | retroperitoneální hematom, zvracení                                                                    |  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        |  | Ekchymóza                                                                                                    |                                                                                                                                | Vyrážka, kopřivka                                                                                      |  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |  |                                                                                                              |                                                                                                                                | Bolesti zad, bolesti třísel                                                                            |  |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |  |                                                                                                              | Hematurie                                                                                                                      |                                                                                                        |  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           |  | Krvácení v místě vpichu, hematom v místě vpichu do cévy $\geq 5$ cm, hematom v místě vpichu do cévy $< 5$ cm |                                                                                                                                | Reakce v místě vpichu (nepříjemné pocity v místě vpichu, bolest v místě vpichu, defekt v místě vpichu) |  |
| Vyšetření                                           |  |                                                                                                              |                                                                                                                                | Zvýšené hodnoty INR <sup>d</sup>                                                                       |  |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace          |  |                                                                                                              |                                                                                                                                | Reperfuzní poškození (pomalý nebo žádný průtok), zhmoždění                                             |  |

a. Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh

b. Kompartment syndrom byl hlášen jako komplikace spojená s hematomem předloktí po podání bivalirudinu radiálním přístupem po uvedení přípravku na trh

c. Další podrobnosti týkající se trombózy stentu jsou uvedeny v bodě 4.8: Studie HORIZONS (pacienti se STEMI podstupující primární PCI). Viz také bod 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro monitorování akutní trombózy stentu.

d. Bod 4.4 popisuje opatření pro monitorování INR při současném podávání bivalirudinu s warfarinem.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Krvácení

Ve všech klinických studiích byly údaje o krvácení shromažďovány odděleně od údajů o nežádoucích reakcích a jsou shrnuty v tabulce 6 společně s definicemi krvácení použitými v jednotlivých studiích.

## Studie HORIZONS (pacienti se STEMI podstupující primární PCI)

### *Krevní destičky, krvácení a srážlivost*

K velkému i malému krvácení docházelo ve studii HORIZONS často ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Výskyt velkého a malého krvácení byl významně nižší u pacientů léčených bivalirudinem oproti pacientům užívajícím heparin s inhibítorem GP IIb/IIIa. Výskyt velkého krvácení je uveden v tabulce 6. K velkému krvácení docházelo nejčastěji v místě zavedení kanyly. Nejčastější příhodou byl vznik hematomu o průměru do 5 cm v místě zavedení kanyly.

Ve studii HORIZONS byla trombocytopenie hlášena u 26 pacientů (1,6 %) léčených bivalirudinem a u 67 pacientů (3,9 %) léčených heparinem plus inhibítorem GP IIb/IIIa. Všichni tito pacienti léčení bivalirudinem dostávali zároveň kyselinu acetylsalicylovou, všichni kromě 1 dostávali klopidoogrel a 15 rovněž dostávalo inhibitor GP IIb/IIIa.

## Studie ACUITY (pacienti s nestabilní anginou pectoris / infarktem myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI))

Následující údaje jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s použitím bivalirudinu u 13 819 pacientů s ACS; pacienti byli randomizováni na 4 612 pacientů, kterým byl podáván pouze bivalirudin, na 4 604 pacientů, kterým byl podáván bivalirudin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa, a dále na 4 603 pacientů, kterým byl podán nefrakcionovaný heparin nebo enoxaparin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. K nežádoucím účinkům docházelo častěji u žen a u pacientů starších 65 let než u mladších pacientů a u mužů, a to jak v rameni, kde byl podáván bivalirudin, tak v rameni, kde byl podáván heparin.

U přibližně 23,2 % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda a u 2,1 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek. Nežádoucí účinky bivalirudinu jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v tabulce 1.

### *Krevní destičky, krvácení a srážlivost*

Ve studii ACUITY byly údaje o krvácení shromážděny odděleně od nežádoucích účinků.

Velké krvácení bylo definováno jako kterékoli z následujících: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, intraokulární krvácení, krvácení v místě přístupu vyžadující radiologickou nebo chirurgickou intervenci, hematom v místě vpichu o průměru  $\geq 5$  cm, pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 4$  g/dl, aniž byl nalezen zdroj krvácení, pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 3$  g/dl se známým zdrojem krvácení, reoperace pro krvácení nebo podání jakéhokoliv transfuzního přípravku. Malé krvácení bylo definováno jako jakékoliv zjištěné krvácení, které nesplňovalo kritéria definovaná pro velké krvácení. K malému krvácení docházelo velmi často ( $\geq 1/10$ ), k velkému krvácení často ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Četnost velkých krvácení je uvedena v tabulce 6 pro populaci indikovanou k léčbě a v tabulce 7 pro populaci léčenou dle protokolu (pacienti léčení klopidoogrelem a kyselinou acetylsalicylovou). K velkému i malému krvácení docházelo významně méně často v rameni se samotným bivalirudinem než v rameni, kde byla podávána kombinace heparinu a inhibítoru glykoproteinu IIb/IIIa a v rameni, kde byl podáván bivalirudin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Podobný pokles výskytu krvácení byl pozorován u pacientů, kde byla terapie heparinem změněna na terapii bivalirudinem (N = 2 078).

Velké krvácení se nejčastěji objevovalo v místě zavedení kanyly. Dalšími méně často pozorovanými místy krvácení, kde se krvácení vyskytovalo s četností větší než 0,1 % (méně často), byla „ostatní“ místa vpichu, retroperitoneální prostor, gastrointestinální trakt, uši, nos nebo hrdlo.

U 10 pacientů účastnících se studie ACUITY a léčených bivalirudinem byla pozorována trombocytopenie (0,1 %). Většina těchto pacientů užívala současně kyselinu acetylsalicylovou a klopidoogrel a 6 z 10 pacientů také inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Mortalita v této skupině byla nulová.

### Studie REPLACE-2 (pacienti podstupující PCI)

Následující údaje jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s podáváním bivalirudinu u 6 000 pacientů. U těchto pacientů byl proveden perkutánní koronární zákrok (PCI), přičemž polovině z nich byl podáván bivalirudin (REPLACE- 2). K nežádoucím účinkům docházelo častěji u žen a u pacientů starších 65 let než u mladších pacientů a u mužů, a to jak v rameni, kde byl podáván bivalirudin, tak v rameni, kde byl podáván heparin.

U přibližně 30 % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda, a u 3 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek. Nežádoucí účinky bivalirudinu jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v tabulce 1.

#### *Krevní destičky, krvácení a srážlivost*

Ve studii REPLACE-2 byly údaje o krvácení hodnoceny odděleně od nežádoucích účinků. Frekvence velkého krvácení ve skupině intent-to-treat jsou uvedeny v tabulce 6.

Velké krvácení bylo definováno jako některé z následujících: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, ztráta krve vyžadující transfuzi nejméně dvou jednotek plné krve nebo podání erymasy, dále krvácení vedoucí k poklesu hemoglobinu o více než 3 g/dl nebo pokles hemoglobinu o více než 4 g/dl (nebo pokles hodnoty hematokritu o 12 %), aniž byl nalezen zdroj krvácení. Malé krvácení bylo definováno jako jakékoliv zjištěné krvácení, které nesplňovalo kritéria pro velké krvácení. K malému krvácení docházelo velmi často ( $\geq 1/10$ ), k velkému krvácení často ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

K malému i velkému krvácení docházelo významně méně často v rameni s bivalirudinem než v rameni, kde byla podávána kombinace heparinu a inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa. Velké krvácení se nejčastěji objevovalo v místě zavedení kanyly. Dalšími méně často pozorovanými místy krvácení, kde se krvácení vyskytovalo s frekvencí větší než 0,1 % (méně často), byla „ostatní“ místa vpichu, retroperitoneální prostor, gastrointestinální trakt, uši, nos nebo hrdlo.

Ve studii REPLACE-2 se u 20 pacientů léčených bivalirudinem (0,7 %) objevila trombocytopenie. Většině těchto pacientů byla zároveň podávána kyselina acetylsalicylová a klopidogrel a 10 z 20 pacientů byl rovněž podáván inhibitor GP IIb/IIIa. Úmrtnost u těchto pacientů byla nulová.

#### Akutní srdeční příhody

### Studie HORIZONS (pacienti se STEMI, kteří podstupují primární PCI)

Následující údaje jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s použitím bivalirudinu u pacientů se STEMI, kteří podstupují primární PCI; 1800 pacientů bylo randomizováno pouze na bivalirudin, 1802 pacientů bylo randomizováno na heparin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji ve skupině s heparinem a inhibitorem GP IIb/IIIa než ve skupině léčené bivalirudinem.

Celkem u 55,1 % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda a u 8,7 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek na léčivo. Nežádoucí účinky na bivalirudin jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v tabulce 1. Výskyt trombózy stentu do prvních 24 hodin byl 1,5 % u pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, oproti 0,3 % u pacientů, kterým byl podáván UFH plus inhibitor GP IIb/IIIa ( $p = 0,0002$ ). Po akutní trombóze stentu došlo ke dvěma úmrtím, a to k jednomu úmrtí v každém rameni studie. Výskyt trombózy stentu od 24 hodin do 30 dnů byl 1,2 % u pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, oproti 1,9 % u pacientů, kterým byl podáván UFH plus inhibitor GP IIb/IIIa ( $p = 0,1553$ ). Po subakutní trombóze stentu došlo celkem k 17 úmrtím, ke 3 v rameni s bivalirudinem a ke 14 v rameni s UFH plus inhibitorem GP IIb/IIIa. Ve výskytu trombózy stentu v jednotlivých ramenech léčby po 30 dnech ( $p = 0,3257$ ) a po 1 roce ( $p = 0,7754$ ) nebyl statisticky významný rozdíl.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

### **4.9 Předávkování**

V klinických studiích byly hlášeny případy až desetinásobného překročení doporučené dávky. Také byly zaznamenány případy podání jednorázových bolusů bivalirudinu až 7,5 mg/kg. V některých případech předávkování bylo pozorováno krvácení.

V případě předávkování bivalirudinem je třeba léčbu okamžitě přerušit a sledovat, zda u pacientu nedochází k příznakům krvácení.

V případě velkého krvácení je třeba léčbu bivalirudinem okamžitě přerušit. Neexistuje žádné známé antidotum bivalirudinu, ale bivalirudin lze z organismu odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, přímý inhibitor trombinu, ATC kód: B01AE06.

#### Mechanismus účinku

Přípravek Angiox obsahuje bivalirudin, což je přímý a specifický inhibitor trombinu, který se váže současně na katalytické vazebné místo a na anionové vazebné místo volného i vázaného trombinu.

Trombin hraje hlavní roli v trombotickém procesu a slouží k rozložení fibrinogenu na monomery fibrinu a k aktivaci faktoru XIII na XIIIa. Umožňuje tak fibrinu vytvořit kovalentně provázaný systém, který trombus stabilizuje. Trombin také aktivuje faktory V a VIII a vyvolává tak další generování trombinu a aktivuje krevní destičky tím, že stimuluje jejich agregaci a uvolňování jejich součástí. Bivalirudin tyto účinky trombinu zpomaluje.

Vazba bivalirudinu na trombin, a tedy jeho aktivita, je reverzibilní proces, protože trombin pomalu štěpí vazbu Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>2</sub> bivalirudinu, což má za následek obnovení účinku trombinu. Bivalirudin tedy na počátku funguje jako kompletní nekompetitivní inhibitor trombinu, ale postupně se stává kompetitivním inhibitorem, který umožní původně inhibovaným molekulám trombinu interagovat s dalšími složkami srážení a koagulaci v případě potřeby obnovit.

*In vitro* studie ukázaly, že bivalirudin inhibuje jak volný trombin, tak i trombin vázaný. Účinek bivalirudinu neklesá a bivalirudin není neutralizován látkami uvolňovanými krevními destičkami.

*In vitro* studie rovněž ukázaly, že bivalirudin prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT) a protrombinový čas (PT) normální lidské plazmy v závislosti na koncentraci a že bivalirudin neindukuje agregaci krevních destiček ve srovnání se séry pacientů s diagnostikovaným syndromem heparin-indukované trombocytopenie/trombózy (HIT/HITTS).

U zdravých dobrovolníků a pacientů bivalirudin vyvolává antikoagulační aktivitu závislou na dávce a koncentraci, jak ukazuje prodloužení testů ACT, aPTT, PT, INR a TT. Intravenózní podávání bivalirudinu vede k měřitelné inhibici koagulace během několika minut.

## Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky bivalirudinu mohou být posouzeny koagulačním vyšetřením, včetně testů ACT. Hodnota ACT pozitivně koreluje s dávkou a plazmatickou koncentrací podaného bivalirudinu. Údaje získané na 366 pacientech ukazují, že test ACT není ovlivněn současnou léčbou s použitím inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa.

## Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích bylo prokázáno, že bivalirudin zajišťuje dostatečný antikoagulační účinek při PCI zákroku.

## Studie HORIZONS (pacienti se STEMI, kteří podstupují primární PCI)

Studie HORIZONS byla prospektivní dvouramenná, jednoduše zaslepená randomizovaná multicentrická studie ke stanovení bezpečnosti a účinnosti bivalirudinu u pacientů se STEMI podstupujících primární PCI s implantací stentu s pomalým uvolňováním paklitaxelu (TAXUS™) nebo jinak identického holého kovového stentu (Express2™). Celkem bylo randomizováno 3 602 pacientů, kterým byl podáván buď bivalirudin (1 800 pacientů) nebo nefrakcionovaný heparin plus inhibitor GP IIb/IIIa (1 802 pacientů). Všem pacientům byla podávána kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel, přičemž dvěma třetinám pacientů (cca 64 %) byla podána počáteční dávka 600 mg klopidoogrelu a jedné třetině počáteční dávka 300 mg klopidoogrelu. Cca 66 % pacientů bylo předlčeno nefrakcionovaným heparinem.

Dávka bivalirudinu použitá ve studii HORIZONS byla stejná jako ve studii REPLACE-2 (bolus 0,75 mg/kg, po němž následovala infuze 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti za hodinu). Celkem 92,9 % léčených pacientů podstoupilo primární PCI, který představoval primární strategii jejich léčby.

Analýza a výsledky studie HORIZONS po 30 dnech u celkové populace (ITT) jsou uvedeny v tabulce 2. Výsledky po 1 roce odpovídaly výsledkům po 30 dnech.

Definice krvácení a výsledky studie HORIZONS jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 2. Výsledky studie HORIZONS po 30 dnech (populace indikovaná k léčbě, ITT)**

| Koncový bod                              | Bivalirudin (%) | Nefrakcionovaný heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (%) | Relativní riziko [95 % CI] | Hodnota p* |
|------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|------------|
|                                          | N = 1 800       | N = 1 802                                           |                            |            |
| <b><u>Všechny účinky po 30 dnech</u></b> |                 |                                                     |                            |            |
| MACE <sup>1</sup>                        | 5,4             | 5,5                                                 | 0,98<br>[0,75; 1,29]       | 0,8901     |
| Velké krvácení                           | 5,1             | 8,8                                                 | 0,58<br>[0,45; 0,74]       | < 0,0001   |
| <b>Ischemické složky</b>                 |                 |                                                     |                            |            |
| Úmrtí ze všech příčin                    | 2,1             | 3,1                                                 | 0,66<br>[0,44; 1,0]        | 0,0465     |
| Reinfarkt                                | 1,9             | 1,8                                                 | 1,06<br>[0,66; 1,72]       | 0,8003     |
| Ischemická revaskularizace cílové cévy   | 2,5             | 1,9                                                 | 1,29 [0,83,1,99]           | 0,2561     |
| Mrtvice                                  | 0,8             | 0,7                                                 | 1,17<br>[0,54; 2,52]       | 0,6917     |

\*Hodnota p superiority. <sup>1</sup> Vážná nežádoucí srdeční a ischemická událost (MACE) byla definována

jako výskyt některého z těchto stavů: smrt, reinfarkt, mrtvice nebo ischemická revaskularizace cílové cévy. Velké krvácení bylo definováno pomocí stupnice krvácení ACUITY.

Studie ACUITY (pacienti s nestabilní anginou pectoris / infarktem myokardu bez elevace segmentu ST (UA/NSTEMI))

Studie ACUITY byla prospektivní randomizovaná otevřená studie podávání bivalirudinu s (rameno B) nebo bez (rameno C) současného podávání inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa, ve srovnání s podáváním nefrakcionovaného heparinu nebo enoxaparinu s inhibitorem glykoproteinu IIb/IIIa (rameno A) u 13819 vysoce rizikových pacientů s ACS.

V rameni B a C studie ACUITY byla doporučena iniciální postrandomizační dávka bivalirudinu intravenózní bolus 0,1 mg/kg, a dále kontinuální intravenózní infuze 0,25 mg/kg/h během angiografie nebo dle klinické potřeby.

Pacientům, kteří byli indikováni k PCI, byl podán intravenózní bolus 0,5 mg/kg bivalirudinu a rychlost intravenózní infuze byla zvýšena na 1,75 mg/kg/h.

V rameni A studie ACUITY byl podán nefrakcionovaný heparin (UFH) nebo enoxaparin v souladu s pokyny pro postupy u ACS pro pacienty s UA a NSTEMI. Pacienti v rameni A a B byli také randomizováni pro čas podání inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa, a to buď předem v době randomizace (před angiografií) nebo při PCI. Celkem 356 (7,7 %) pacientům randomizovaným v rameni C byl též podán inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa.

Pacienti se znaky vysokého rizika byli ve studii ACUITY rozloženi rovnoměrně ve všech třech ramenech. Přibližně 77 % pacientů mělo opakovaně ischemii, asi 70% pacientů dynamické změny EKG nebo zvýšené srdeční biomarkery, asi 28 % pacientů mělo diabetes a přibližně 99 % pacientů podstoupilo angiografii do 72 hodin.

Po angiografickém vyšetření byli pacienti indikováni k další léčbě (33 %), k PCI zákroku (56 %) nebo CABG (11 %). K doplňkové antiagregační léčbě bylo ve studii použito podání kyseliny acetylsalicylové a klopidoogrelu.

Primární analýzu a výsledky studie ACUITY po 30 dnech a po 1 roce pro sledovanou populaci (ITT) a pro pacienty, kterým byla dle protokolu podávána kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel (před angiografií nebo před PCI), dokumentuje tabulka 3 a 4.

**Tabulka 3. Studie ACUITY; rozdíly mezi riziky složených ischemických cílových parametrů a jejich komponent po 30 dnech a po 1 roce v celé sledované populaci (ITT)**

|                             | Celá sledovaná populace (ITT)                                              |                                                                               |                                      |                                             |                                          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
|                             | Rameno A UFH/enox<br>+inhibitor<br>glykoproteinu IIb/IIIa<br>(N=4603)<br>% | Rameno B<br>bival<br>+inhibitor<br>glykoproteinu<br>IIb/IIIa<br>(N=4604)<br>% | B – A<br>Riziko<br>změn<br>(95 % CI) | Rameno C<br>Pouze<br>bival<br>(N=4612)<br>% | C – A<br>Rozdíl v<br>riziku<br>(95 % CI) |
| <b>Po 30 dnech</b>          |                                                                            |                                                                               |                                      |                                             |                                          |
| Všechny ischemie            | 7,3                                                                        | 7,7                                                                           | 0,48<br>(-0,60;<br>1,55)             | 7,8                                         | 0,55<br>(-0,53; 1,63)                    |
| Úmrtí                       | 1,3                                                                        | 1,5                                                                           | 0,17<br>(-0,31;<br>0,66)             | 1,6                                         | 0,26<br>(-0,23; 0,75)                    |
| IM                          | 4,9                                                                        | 5,0                                                                           | 0,04<br>(-0,84;<br>0,93)             | 5,4                                         | 0,45<br>(-0,46; 1,35)                    |
| Neplánovaná revaskularizace | 2,3                                                                        | 2,7                                                                           | 0,39<br>(-0,24;<br>1,03)             | 2,4                                         | 0,10<br>(-0,51; 0,72)                    |
| <b>Po 1 roce</b>            |                                                                            |                                                                               |                                      |                                             |                                          |
| Všechny ischemie            | 15,3                                                                       | 15,9                                                                          | 0,65<br>(-0,83;<br>2,13)             | 16,0                                        | 0,71<br>(-0,77; 2,19)                    |
| Úmrtí                       | 3,9                                                                        | 3,8                                                                           | 0,04<br>(-0,83;<br>0,74)             | 3,7                                         | -0,18<br>(-0,96; 0,60)                   |
| IM                          | 6,8                                                                        | 7,0                                                                           | 0,19<br>(-0,84;<br>1,23)             | 7,6                                         | 0,83<br>(-0,22; 1,89)                    |
| Neplánovaná revaskularizace | 8,1                                                                        | 8,8                                                                           | 0,78<br>(-0,36;<br>1,92)             | 8,4                                         | 0,37<br>(-0,75; 1,50)                    |

**Tabulka 4. Studie ACUITY; rozdíly mezi riziky složených cílových parametrů ischemie a jejich komponent po 30 dnech a po 1 roce u pacientů, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopido­grel dle protokolu\***

|                             | Pacienti, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopido­grel dle protokolu* |                                                                        |                                           |                                             |                                           |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                             | Rameno A<br>UFH/enox<br>+inhibitor<br>glykoproteinu<br>IIb/IIIa<br>(N=2842)<br>% | Rameno B<br>bival +inhibitor<br>glykoproteinuIIb/IIIa<br>(N=2924)<br>% | B – A<br>Rozdíly v<br>riziku<br>(95 % CI) | Rameno C<br>Pouze<br>bival<br>(N=2911)<br>% | C – A<br>Rozdíly v<br>riziku<br>(95 % CI) |
| <b>Po 30 dnech</b>          |                                                                                  |                                                                        |                                           |                                             |                                           |
| Všechny ischemie            | 7,4                                                                              | 7,4                                                                    | 0,03<br>(-1,32;<br>1,38)                  | 7,0                                         | -0,35<br>(-1,68; 0,99)                    |
| Úmrtí                       | 1,4                                                                              | 1,4                                                                    | -0,00<br>(-0,60; 0,60)                    | 1,2                                         | -0,14<br>(-0,72; 0,45)                    |
| IM                          | 4,8                                                                              | 4,9                                                                    | 0,04<br>(-1,07; 1,14)                     | 4,7                                         | -0,08<br>(-1,18; 1,02)                    |
| Neplánovaná revaskularizace | 2,6                                                                              | 2,8                                                                    | 0,23<br>(-0,61; 1,08)                     | 2,2                                         | -0,41<br>(-1,20; 0,39)                    |
| <b>Po 1 roce</b>            |                                                                                  |                                                                        |                                           |                                             |                                           |
| Všechny ischemie            | 16,1                                                                             | 16,8                                                                   | 0,68<br>(-1,24;<br>2,59)                  | 15,8                                        | -0,35<br>(-2,24; 1,54)                    |
| Úmrtí                       | 3,7                                                                              | 3,9                                                                    | 0,20<br>(-0,78; 1,19)                     | 3,3                                         | -0,36<br>(-1,31; 0,59)                    |
| IM                          | 6,7                                                                              | 7,3                                                                    | 0,60<br>(-0,71; 1,91)                     | 6,8                                         | 0,19<br>(-1,11; 1,48)                     |
| Neplánovaná revaskularizace | 9,4                                                                              | 10,0                                                                   | 0,59<br>(-0,94; 2,12)                     | 8,9                                         | -0,53<br>(-2,02; 0,96)                    |

\*klopido­grel před angiografií nebo před PCI

Inciden­ci krvácivých příhod podle stupnice ACUITY a TIMI po 30 dnech pro populaci indikovanou k léčbě ukazuje tabulka 6. Inciden­ci krvácivých příhod podle stupnice ACUITY a TIMI po 30 dnech pro pacien­ty, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopido­grel dle protokolu, ukazuje tabulka 7. Výhoda bivalirudin­u před UFH/enoxaparinem plus inhibi­to­rem GP IIb/IIIa z pohledu krvácivých událostí byla pozorována pouze v rameni s monoterapií bivalirudinem.

#### Studie REPLACE-2 (pacienti podstupující PCI)

Výsledky po 30 dnech vycházející z čtyřnásobných a trojnásobných koncových bodů z randomizované, dvoj­itě zaslepené studie na více než 6 000 pacien­tů podstupujících PCI (REPLACE-2) jsou uvedeny v tabulce 5. Definice krvácení a výsledky studie REPLACE-2 jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 5. Výsledky studie REPLACE-2: koncové body po 30 dnech (v celé sledované populaci – ITT – a v populaci léčené dle protokolu)**

| Koncový bod                                                     | Celá léčená populace         |                                                        | Dle protokolu                |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                 | bivalirudin<br>(N=2994)<br>% | heparin<br>+ inhibitor GP<br>IIb/IIIa<br>(N=3008)<br>% | bivalirudin<br>(N=2902)<br>% | heparin<br>+ inhibitor<br>GP IIb/IIIa<br>(N=2882)<br>% |
| Čtyřnásobný koncový bod                                         | 9,2                          | 10,0                                                   | 9,2                          | 10,0                                                   |
| Trójnásobný koncový bod*                                        | 7,6                          | 7,1                                                    | 7,8                          | 7,1                                                    |
| Složky:                                                         |                              |                                                        |                              |                                                        |
| Úmrtí                                                           | 0,2                          | 0,4                                                    | 0,2                          | 0,4                                                    |
| Infarkt myokardu                                                | 7,0                          | 6,2                                                    | 7,1                          | 6,4                                                    |
| Velké krvácení** (podle kritérií jiných než TIMI – viz bod 4.8) | 2,4                          | 4,1                                                    | 2,2                          | 4,0                                                    |
| Urgentní revaskularizace                                        | 1,2                          | 1,4                                                    | 1,2                          | 1,3                                                    |

\* nezahrnuje složku velkého krvácení. \*\*p < 0,001

**Tabulka 6. Výskyt velkého krvácení v klinických studiích bivalirudinu po 30 dnech u celé léčené populace**

|                                                | Bivalirudin (%) |           |           | Bival +<br>inhibitor<br>GP<br>IIb/IIIa<br>(%) | UFH/Enox <sup>1</sup> + inhibitor GP<br>IIb/IIIa (%) |           |           |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                                | REPLACE-2       | ACUITY    | HORIZONS  |                                               | REPLACE-2                                            | ACUITY    | HORIZONS  |
|                                                | N = 2 994       | N = 4 612 | N = 1 800 |                                               | N = 3 008                                            | N = 4 603 | N = 1 802 |
| <b>Protokolem definované velké krvácení</b>    | 2,4             | 3,0       | 5,1       | 5,3                                           | 4,1                                                  | 5,7       | 8,8       |
| <b>Velké krvácení dle TIMI (jiné než CABG)</b> | 0,4             | 0,9       | 1,8       | 1,8                                           | 0,8                                                  | 1,9       | 3,2       |

<sup>1</sup> Enoxaparin byl použit ke srovnání jen ve studii ACUITY.

**Tabulka 7. Studie ACUITY; krvácivé příhody do 30. dne u pacientů, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopido-rel dle protokolu\***

|                                    | UFH/enox + inhibitor GP<br>IIb/IIIa (N= 2 842) % | Bival + inhibitor GP<br>IIb/IIIa (N=2 924) % | Jen bival<br>(N=2 911) % |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| Velké krvácení dle stupnice ACUITY | 5,9                                              | 5,4                                          | 3,1                      |
| Velké krvácení dle stupnice TIMI   | 1,9                                              | 1,9                                          | 0,8                      |

\*klopido-rel před angiografií nebo před PCI

## **Definice krvácení**

Velké krvácení bylo ve studii **REPLACE-2** definováno jako výskyt některého z těchto stavů: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, ztráta krve vedoucí k transfuzi alespoň dvou jednotek plné krve nebo erymasy, nebo krvácení vedoucí k poklesu koncentrace hemoglobinu o více než 3 g/dl, nebo pokles koncentrace hemoglobinu o více než 4 g/dl (nebo 12 % hematokritu), aniž by byl nalezen zdroj krvácení. **Velké krvácení** bylo ve studii **ACUITY** definováno jako některé z následujících stavů: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, intraokulární krvácení, krvácení v místě přístupu vyžadující radiologickou nebo chirurgickou intervenci, hematoma v místě vpichu o průměru  $\geq 5$  cm, pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 4$  g/dl, aniž byl nalezen zdroj krvácení, pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 3$  g/dl, byl-li nalezen zdroj krvácení, reoperace pro krvácení, podání jakéhokoliv transfuzního přípravku.

**Velké krvácení** bylo ve studii **HORIZONS** rovněž definováno podle stupnice ACUITY. **Velké krvácení** ve studii **TIMI** bylo definováno jako nitrolební krvácení nebo pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 5$  g/dl.

## **Postheparinová trombocytopenie (heparin-induced thrombocytopenia -HIT) a syndrom postheparinové trombocytopenie-trombózy (HIT/HITS)**

Klinické studie na malém počtu pacientů poskytly omezené informace o použití přípravku Angiox u pacientů se syndromem HIT/HITS.

## **Pediatrická populace**

V klinické studii TMC-BIV-07-01 byla farmakodynamická odpověď měřená dle ACT stejná jako ve studiích s dospělými subjekty. Ke zvýšení ACT došlo u všech pacientů – od novorozenců po starší děti i dospělé – se zvýšenými koncentracemi bivalirudinu. Údaje týkající se ACT v porovnání s údaji o koncentracích vykazují tendenci k nižší křivce koncentrace-odpověď u dospělých oproti starším dětem (6 let až < 16 let) a mladším dětem (2 roky až < 6 let) a starších dětí oproti malým dětem (31 dní až < 24 měsíců) a novorozencům (od narození do 30. dne života). Farmakodynamické modely ukázaly, že k tomuto účinku dochází v důsledku vyššího ACT u novorozenců a malých dětí než u starších dětí. Nejvyšší hodnoty ACT u všech skupin (dospělí a všechny pediatrické skupiny) se však přibližují podobné úrovni ACT činící přibližně 400 sekund. Ke klinické užitečnosti ACT u novorozenců a dětí by se mělo přistupovat s opatrností vzhledem k jejich hematologickému vývoji.

Ve studii byly pozorovány trombotické (9/110, 8,2 %) a závažné krvácivé příhody (2/110, 1,8 %). Další často hlášené nežádoucí příhody zahrnovaly sníženou tepovou frekvenci v dolních končetinách, krvácení v místě zavedení katétru, abnormální tepovou frekvenci a nauzeu (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % a 5,5 %). Pět pacientů vykazovalo nejnižší počet krevních destiček po výchozí návštěvě < 150 000 buněk/mm<sup>3</sup>, což odpovídá  $\geq 50\%$  poklesu krevních destiček oproti výchozímu stavu. Všechny pět příhod souviselo s dodatečnými kardiologickými výkony za použití antikoagulační léčby heparinem (n = 3) nebo s infekcemi (n = 2). Na základě populační analýzy farmakokinetiky/farmakodynamiky a modelu pro vyhodnocení expozice a nežádoucích příhod vycházejících z údajů získaných z této studie bylo stanoveno, že u pediatrických pacientů bylo použití dávkování pro dospělé osoby s plazmatickými hladinami podobnými hladinám dosaženým u dospělých spojeno s nižším výskytem trombotických příhod a nemělo vliv na krvácivé příhody (viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Byly hodnoceny farmakokinetické vlastnosti bivalirudinu a byla prokázána souvislost s pacienty, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci, a s pacienty s ACS.

### **Absorpce**

Biologická dostupnost bivalirudinu po intravenózním podání je kompletní a okamžitá. Střední koncentrace bivalirudinu v rovnovážném stavu při konstantní intravenózní infuzi 2,5 mg/kg/hod je 12,4 µg/ml.

## Distribuce

Bivalirudin je rychle distribuován mezi plazmou a extracelulární tekutinou. Objem distribuce v rovnovážném stavu je 0,1 l/kg. Bivalirudin se neváže na plazmatické proteiny (jiné než trombin) nebo na červené krvinky.

## Biotransformace

Protože je bivalirudin peptid, předpokládá se, že se katabolyzuje na aminokyseliny s jejich následnou recyklací v těle. Bivalirudin je metabolizován proteázami včetně trombinu. Hlavní metabolit, který je výsledkem štěpení vazby Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> v N-terminální sekvenci trombinu, není aktivní z důvodu ztráty afinity k vazebnému místu katalytického účinku trombinu. Asi 20 % bivalirudinu se vyloučí močí v nezměněné formě.

## Eliminace

Profil koncentrace v závislosti na čase po intravenózním podání je dobře popsán dvoukompartmentovým modelem. Eliminace probíhá podle procesu prvního řádu s terminálním poločasem  $25 \pm 12$  minut u pacientů s normální funkcí ledvin. Odpovídající clearance je přibližně  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg.

## Jaterní nedostatečnost

Farmakokinetika bivalirudinu nebyla studována u pacientů s nedostatečností jater, ale neočekává se, že nebude změněna, protože bivalirudin není metabolizován jaterními enzymy, jako jsou izoenzymy cytochromu P-450.

## Nedostatečnost ledvin

Systémová clearance bivalirudinu se snižuje s klesající glomerulární filtrací (GF). Clearance bivalirudinu je podobná u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů s lehkou poruchou ledvin. Clearance je snížena asi o 20 % u pacientů se středně závažnou nebo s těžkou poruchou ledvin a o 80 % u pacientů, u kterých je nutná dialýza (tabulka 8).

**Tabulka 8. Farmakokinetické parametry bivalirudinu u pacientů s normální a se sníženou funkcí ledvin**

| <b>Funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace)</b> | <b>Clearance (ml/min/kg)</b> | <b>Poločas (minuty)</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Normální funkce ledvin ( $\geq 90$ ml/min)            | 3,4                          | 25                      |
| Lehká ledvinová porucha (60-89 ml/min)                | 3,4                          | 22                      |
| Středně těžká ledvinová porucha (30-59 ml/min)        | 2,7                          | 34                      |
| Těžká ledvinová porucha (10-29 ml/min)                | 2,8                          | 57                      |
| Pacienti závislí na dialyzační léčbě (mimo dialýzu)   | 1,0                          | 3,5 hodin               |

## Starší osoby

Farmakokinetika byla posuzována u starších pacientů v rámci farmakokinetické studie ledvin. Dávky pro tuto věkovou skupinu by se měly upravovat na základě funkcí ledvin, viz bod 4.2.

## Pohlaví

Pohlaví nemá na farmakokinetiku bivalirudinu vliv.

## Pediatrická populace

V klinickém hodnocení se 110 pediatrickými pacienty (novorozenci až děti ve věku < 16 let), kteří podstoupili perkutánní intravaskulární zákroky, byl posuzován bezpečnostní, farmakokinetický a farmakodynamický profil bivalirudinu [TMC-BIV-07-01]. Byla zkoumána schválená intravenózní bolusová dávka 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti dospělé osoby, následovaná infuzí 1,75 mg/kg a farmakokinetická/farmakodynamická analýza prokázala odpověď podobnou odpovědi u dospělých, clearance bivalirudinu normalizovaná podle hmotnosti (ml/min/kg) byla však vyšší u novorozenců než u starších dětí a klesala s narůstajícím věkem.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita na zvířatech při opakované nebo kontinuální expozici (1 den až 4 týdny při úrovni expozice až desetkrát vyšší než klinická koncentrace v plazmě v rovnovážném stavu) byla omezena na vystupňované farmakologické účinky. Porovnání studií s jednorázovým a opakovaným podáváním ukázalo, že toxicita byla primárně spojená s dobou trvání expozice. Veškeré nežádoucí účinky, primární i sekundární, které byly výsledkem nadměrného farmakologického účinku, byly reverzibilní. Nežádoucí účinky, způsobené dlouhodobým fyziologickým stresem v důsledku nehomeostatického stavu koagulace, nebyly po krátkodobé expozici srovnatelné s dobou klinického používání zjištěny, a to ani při mnohem vyšších dávkách.

Bivalirudin je určen ke krátkodobému podávání, a proto nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém kancerogenním potenciálu bivalirudinu. Bivalirudin však nebyl mutagenní ani klastogenní ve standardních rozborech sledujících takovéto účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol

Roztok hydroxidu sodného 4 mol/l

### **6.2 Inkompatibilita**

Následující léčivé přípravky nesmí být podávány ve stejné intravenózní infuzi jako bivalirudin, protože způsobují zakalení, tvorbu mikročástic nebo hrubých částic: altepláza, amiodaron HCl, amfotericin B, chlorpromazin- hydrochlorid (HCl), diazepam, prochlorperazin- edisylát, retepláza, streptokináza a vankomycin HCl.

Následujících šest léčivých přípravků vykazuje inkompatibilitu s bivalirudinem závislou na koncentraci dávky. V tabulce 9 jsou shrnuty kompatibilní a nekompatibilní koncentrace těchto sloučenin. Léčivé přípravky nekompatibilní s bivalirudinem ve vyšších koncentracích jsou: dobutamin-hydrochlorid, famotidin, haloperidol laktát, labetalol-hydrochlorid, lorazepam a promethazin HCl.

**Tabulka 9. Léčivé přípravky s inkompatibilitou na bivalirudin závislou na koncentraci dávky**

| Léčivé přípravky s inkompatibilitou závislou na koncentraci dávky | Kompatibilní koncentrace | Inkompatibilní koncentrace |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Dobutamin- hydrochlorid                                           | 4 mg/ml                  | 12,5 mg/ml                 |
| Famotidin                                                         | 2 mg/ml                  | 10 mg/ml                   |
| Haloperidol-laktát                                                | 0,2 mg/ml                | 5 mg/ml                    |
| Labetalol- hydrochlorid                                           | 2 mg/ml                  | 5 mg/ml                    |
| Lorazepam                                                         | 0,5 mg/ml                | 2 mg/ml                    |
| Promethazin- hydrochlorid                                         | 2 mg/ml                  | 25 mg/ml                   |

### 6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 – 8 °C. Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Angiox je dodáván ve formě lyofilizovaného prášku v 10ml skleněných injekčních lahvičkách pro jednorázové použití (Typ I) uzavřených butylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Angiox je k dispozici v balení po 10 injekčních lahvičkách.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### Pokyny pro přípravu

Při přípravě a podávání přípravku Angiox je třeba dodržovat zásady asepse.

Přidejte 5 ml sterilní vody na injekce do jedné injekční lahvičky přípravku Angiox a jemně injekční lahvičkou otáčejte, dokud se všechn prášek úplně nerozpustí a roztok není průzračný.

Z injekční lahvičky odeberte 5 ml rekonstituovaného roztoku a dále nařeďte 5 % roztoku glukózy na injekce nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekce tak, aby celkový objem takto připraveného roztoku byl 50 ml a výsledná koncentrace bivalirudinu byla 5 mg/ml.

Rekonstituovaný/naředěný roztok je třeba prohlédnout a zjistit, zda neobsahuje částice a zda se nezměnila jeho barva. Roztoky obsahující částice nepoužívejte.

Rekonstituovaný/naředěný roztok je průzračný až mírně opalescentní, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/289/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. září 2004  
Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ  
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odstavci 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Pro zajištění správného užívání Angioxu a zamezení chyb v medikaci je držitel rozhodnutí o registraci povinen zajistit, aby všichni lékaři, kteří budou Angiox předepisovat nebo používat k léčení svých pacientů, dostali školení o dávkování a podávání přípravku. Vzdělávací materiál, který je k dispozici, obsahuje diapozitivy s prezentací, dávkovací kartičky podle popisu v opatřeních pro minimalizaci rizik v RMP a kopii Souhrnu údajů o přípravku. Tento vzdělávací materiál budou používat všechny členské země EU jak pro počáteční školení, tak pro přeškolení v případě zpráv o dávkování pouhého bolusu bez následné infuze.

Prezentace na diapozitivech bude obsahovat následující důležité informace:

- Schválené dávkování u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI): Schválené dávkování Angioxu je nitrožilní injekce bolusu o objemu 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti následovaná bezprostředně nitrožilní infuzí 1,75 mg/kg/hod. alespoň po dobu trvání PCI.
- Angiox musí být podáván jako bolusová dávka bezprostředně následovaná nitrožilní infuzí, a to i v případě plánované krátké procedury PCI. Nepoužívejte neředěné.

- Pro pacienty podstupující PCI MUSÍ být bivalirudin podán na počátku jako nitrožilní bolus ihned následovaný infuzí. Toto dávkování je nutné pro dosažení a udržení plazmatické koncentrace potřebné pro efektivní ischemickou ochranu během PCI. Z důvodu krátkého poločasu bivalirudinu (25 minut) bude mít nezahájení infuze ihned po podání bolusové dávky Angioxu za následek pokles plazmatické koncentrace pod požadovanou hladinu už během několika málo minut.
- V registru ImproveR bylo bolusové dávkování (bez následné infuze) zjištěno v klinické praxi v rámci Evropské unie. Toto dávkování bylo spojeno s vyšším počtem ischemických příhod během hospitalizace (MACE). Bezpečnost a účinnost bolusu bez následné infuze dávky ANGIOXu nebyla hodnocena a nedoporučuje se ani v případě plánování krátké procedury PCI.
- Angiox je kontraindikován u pacientů se závažnou renální insuficiencí (poměr glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min) a u pacientů závislých na dialýze.
- U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR 30-59 ml/min) by měla být rychlost infuze snížena na 1,4 mg/kg/hod. Bolusová dávka zůstává 0,75 mg/kg (nebo 0,5 mg/kg u pacientů, kteří podstupují PCI po podání bivalirudinu před katetrizací (UA/NSTEMI)).

Dávkovací kartičky budou obsahovat následující důležité informace:

- Angiox musí být podáván jako bolusová dávka bezprostředně následovaná nitrožilní infuzí i v případě plánování krátké procedury PCI.
- Bivalirudin nepoužívejte neředěný.
- Tabulková informace o dávkování podle tělesné hmotnosti pacienta.
- Angiox je kontraindikován u pacientů se závažnou renální insuficiencí (poměr glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min) a u pacientů závislých na dialýze.
- U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR 30-59 ml/min) by měla být rychlost infuze snížena na 1,4 mg/kg/hod. Bolusová dávka zůstává 0,75 mg/kg (nebo 0,5 mg/kg u pacientů, kteří podstupují PCI po podání bivalirudinu před katetrizací (UA/NSTEMI)).
- Stručné informace o přípravě a pokyny k podávání.

Držitel rozhodnutí o registraci se na znění dávkovací kartičky a na komunikačním plánu dohodne s příslušným národním orgánem každého členského státu před zahájením distribuce do jednotlivých členských států.

Použití dávkovací kartičky pro Angiox se doporučuje jako rychlý průvodce. Poskytovatelům zdravotní péče se doporučuje prostudovat si kompletní informace o dávkování v Souhrnu údajů o přípravku Angiox.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení po 10 injekčních lahvičkách).**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Angiox 250 mg – prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok  
bivalirudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 injekční lahvička obsahuje bivalirudinum 250 mg.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku bivalirudinum 50 mg.  
Po naředění obsahuje 1 ml roztoku bivalirudinum 5 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Mannitol, roztok hydroxidu sodného 4 mol/l

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok  
10 injekčních lahviček

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky musí být zlikvidovány.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/04/289/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Angiox 250 mg – prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok  
bivalirudinum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

250 mg

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE**  
**Angiox 250 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok**  
bivalirudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechejte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Angiox a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Angiox používat
3. Jak se přípravek Angiox používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Angiox uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. CO JE ANGIOX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Angiox obsahuje látku zvanou bivalirudin, což je antitrombotikum. Antitrombotika jsou léky, které zabráňují tvorbě krevních sraženin (trombózy).

Angiox je určen pro pacienty, kteří:

- mají bolesti na hrudi při onemocnění srdce (akutní onemocnění věnčitých cév-ACS)
- podstupují chirurgickou léčbu ucpaných cév (angioplastika a/nebo perkutánní koronární zákrok – PCI).

**2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ANGIOX POUŽÍVAT**

**Nepoužívejte Angiox, pokud**

- jestliže jste alergický(á) na bivalirudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo hirudiny (jiná antikoagulancia),
- jestliže máte nebo jste v poslední době prodělal(a) krvácení do žaludku, střev, močového měchýře nebo jiných orgánů, například pokud jste zjistil(a) abnormální výskyt krve ve stolici nebo moči (s výjimkou menstruačního krvácení),
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy se srážlivostí krve nebo nízký počet krevních destiček,
- jestliže máte závažnou hypertenzi (vysoký krevní tlak),
- jestliže proděláváte infekci srdeční tkáně.
- jestliže máte vážné problémy s ledvinami nebo potřebujete dialýzu.

Porad'te se s lékařem, pokud si nejste jistý(á).

**Upozornění a opatření**

Než začnete přípravek Angiox užívat, porad'te se se svým lékařem.

- pokud se u Vás objeví krvácení (pokud ano, bude podávání přípravku Angiox přerušeno). V průběhu léčby bude lékař sledovat, zda se u Vás nevyskytnou příznaky krvácení,

- pokud jste dříve užíval(a) přípravky podobné přípravku Angiox (např. lepirudin),
- před podáním přípravku injekčně nebo infuzí Vás lékař seznámí s možnými příznaky a známkami alergické reakce. Alergická reakce se objevuje méně často (může se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů),
- pokud podstupujete radiační léčbu („ozařování“) cév zásobujících srdce krví (léčba zvaná beta nebo gamma brachyterapie).

Po léčbě přípravkem Angiox z důvodu srdeční příhody byste měl(a) být hospitalizován(a) po dobu nejméně 24 hodin a sledován(a) pro případ výskytu jakýchkoli příznaků a projevů, které Vám mohou připomínat prodělanou srdeční příhodu, kvůli níž jste byl(a) hospitalizován(a).

### **Děti a dospívající**

- přípravek není vhodný pro děti (mladší 18 let).

### **Další léčivé přípravky a Angiox**

Informujte svého lékaře

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- pokud užíváte léky na ředění krve nebo léky zabraňující tvorbě krevních sraženin (antikoagulancia nebo antitrombotika, např. warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor).

Tyto léky mohou při současném podávání s přípravkem Angiox zvýšit riziko nežádoucích účinků, např. krvácení. Přípravek Angiox může ovlivnit výsledky krevních testů k monitorování účinnosti léčby warfarinem (Quickův test, INR test).

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Angiox může být v těhotenství používán pouze v mimořádných případech. Váš lékař posoudí, zda je pro Vás tento typ léčby vhodný, či nikoliv.

Pokud kojíte, lékař zváží, zda je pro Vás přípravek Angiox vhodný.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Účinky přípravku Angiox rychle odezní. Angiox je podáván pacientům pouze v nemocnici. Nemůže tedy ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Angiox obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, tzn. neobsahuje téměř žádný sodík.

## **3. JAK SE ANGIOX POUŽÍVÁ**

Na Vaši léčbu Angioxem bude dohlížet lékař. Podávané množství přípravku Angiox určí lékař a připraví přípravek k použití.

Dávka přípravku závisí na Vaší hmotnosti a způsobu Vaší léčby.

## Dávkování

**Pro pacienty s akutním onemocněním věnčitých cév (ACS), kteří podstupují farmakologickou léčbu, je doporučená počáteční dávka:**

0,1 mg/kg tělesné hmotnosti v nitrožilní injekci a dále v infuzi („kapačka“) do žíly v dávce 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti za hodinu až po dobu 72 hodin.

Jestliže budete **poté** potřebovat perkutánní koronární zákrok (PCI), dávka bude zvýšena na:

- 0,5 mg/kg hmotnosti v nitrožilní injekci a dále v infuzi („kapačka“) do žíly v dávce 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti za hodinu po dobu trvání PCI.
- Po ukončení zákroku může být infuze snížena opět na dávku **0,25 mg/kg** tělesné hmotnosti za hodinu po dobu dalších 4 až 12 hodin.

V případě, že musíte podstoupit operaci s implantací bypassového štěpu do koronární artérie, bude Vám podávání bivalirudinu přerušeno jednu hodinu před operací, nebo Vám bude podána další injekce v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti a poté infuze přípravku obsahující 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti za hodinu po dobu trvání zákroku.

**Doporučená dávka pro pacienty, kteří jsou indikováni ihned k perkutánnímu koronárnímu zákroku (PCI):**

- **0,75 mg/kg** tělesné hmotnosti v nitrožilní injekci, následovaná okamžitě infuzí (kapačkou) do žíly obsahující **1,75 mg/kg** tělesné hmotnosti za jednu hodinu alespoň po dobu trvání PCI. Nitrožilní infuze může být podávána s touto dávkou až po dobu 4 hodin po PCI a u pacientů se STEMI (pacienti se závažným typem srdečního záchvatu) by měla pokračovat v této dávce až 4 hodiny. Infuze může být následována infuzí s nižší dávkou 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu dalších 4 až 12 hodin.

Pokud máte poruchu funkce ledvin, bude možná třeba dávku přípravku Angiox snížit.

U starších osob, pokud mají sníženou funkci ledvin, lze dávku snížit.

Lékař rozhodne o délce léčby.

Angiox je podán do žíly nejprve injekcí, po níž následuje infuze („kapačka“), nikdy ne do svalů. Angiox podává lékař, který má zkušenosti s péčí o pacienty s onemocněním srdce.

**Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Angiox, než mělo být podáno:**

Léčba je vedena lékařem, a to včetně rozhodnutí o tom, kdy podávání ukončit, a sledování, zda se u Vás neobjevují známky nežádoucích účinků přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte některý z následujících, potenciálně závažných nežádoucích účinků:

- **během pobytu v nemocnici: oznamte to ihned svému lékaři nebo sestře.**
- **mimo nemocnici: dostavte se ihned na pohotovost nejbližší nemocnice.**

Nejčastějším (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob) závažným nežádoucím účinkem při použití přípravku Angiox je velké krvácení, ke kterému může dojít ve kterékoli části těla (např. žaludek, trávicí ústrojí (včetně zvracení krve nebo krvavé stolice), dutina břišní, plíce, třísla, močový měchýř, srdce, oči, uši, nos nebo mozek). To může vést **ve vzácných případech** i k cévní mozkové příhodě nebo úmrtí. Otoky nebo bolest v tříslech či paži, bolest zad, podlitiny, bolest hlavy, vykašlávání krve, růžová nebo červená moč, pocení, pocit na omdlení nebo na zvracení nebo závratě v důsledku nízkého krevního tlaku mohou být projevem vnitřního krvácení. Ke krvácení může dojít pravděpodobněji v případě, že je Angiox používán v kombinaci s jinými antikoagulancii nebo antitrombotickými přípravky (viz bod 2, „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“).

- Krvácení a podlitiny v místě vpichu (po PCI zákroku) mohou způsobit bolest. Vzácně (až u 1 z 1 000 osob) mohou vyžadovat chirurgické ošetření cévy v tříslech (např. když se objeví píštěl či pseudoaneurysma- pseudovýduť). Méně často (až u 1 ze 100 osob) může dojít ke snížení počtu krevních destiček, což může vést ke zhoršení jakéhokoli krvácení. Krvácení dásní (méně časté, může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob) není obvykle závažné.
- Alergické reakce jsou méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob) a obvykle nejsou závažné, ale za určitých okolností se závažnými mohou stát, a ve vzácných případech mohou být i smrtelné v důsledku nízkého krevního tlaku (šok). Mohou začít drobnými příznaky, jako je svědění, zarudnutí kůže, vyrážka nebo malé pupínky na kůži. Někdy mohou být reakce bouřlivější s bolestí v krku, stažením krku, otoky očí, obličeje, jazyka nebo rtů, pískání během nadechování, potížení s dýcháním nebo vydechováním.
- Trombóza (krevní sraženina) je méně častý nežádoucí účinek (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob), který může vést k vážné nebo smrtelné komplikaci, jako je srdeční infarkt. Trombóza zahrnuje trombózu koronární tepny (krevní sraženina v srdečních tepnách nebo ve stentu, která se může jevit jako srdeční infarkt a může být také smrtelná) a/nebo trombózu v katétu, v obou situacích se jedná o vzácné případy (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob).

Jestliže zaznamenáte některý z následujících, (potenciálně méně závažných), nežádoucích účinků:

- **během pobytu v nemocnici: oznamte to ihned svému lékaři nebo sestře.**
- **mimo nemocnici: nejdříve vyhledejte pomoc Vašeho ošetřujícího lékaře. Jestliže lékař není k dispozici, dostavte se ihned na pohotovost nejbližší nemocnice.**

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- mírné krvácení

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- anémie (nízký počet červených krvinek)
- hematom (podlitina)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):

- nevolnost a/nebo zvracení

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob):

- zvýšené hladiny INR (výsledek vyšetření krve v rámci monitorování účinnosti léčby warfarinem), (viz bod 2, Další léčivé přípravky a přípravek Angiox)
- angina pectoris nebo bolest na hrudi
- zpomalený tep
- zrychlený tep
- dušnost
- reperfuční poškození (pomalý nebo žádný průtok): narušený průtok v srdečních tepnách po jejich otevření

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. JAK ANGIOX UCHOVÁVAT

Jelikož je přípravek Angiox určen pro použití pouze v nemocničním prostředí, odpovídají za jeho uchovávání zdravotníci pracovníci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Náředěný roztok: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Roztok je průzračný až mírně opalescentní, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Lékař zkontroluje roztok před použitím, a pokud bude mít roztok změněnou barvu nebo v něm budou přítomny částice, bude zlikvidován.

## 6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

### Co Angiox obsahuje

- Léčivou látkou je bivalirudinum.
- Jedna injekční lahvička obsahuje bivalirudinum 250 mg.
- Po rekonstituci (přidání 5 ml vody na injekci do injekční lahvičky k rozpuštění prášku) obsahuje 1 ml bivalirudinum 50 mg.
- Po dalším naředění (smíchání 5 ml rekonstituovaného roztoku v infuzním vaku [celkové množství 50 ml] s roztokem glukózy nebo roztokem chloridu sodného) obsahuje 1 ml bivalirudinum 5 mg.
- Pomocnými látkami jsou mannitol a roztok hydroxidu sodného 4 mol/l.

### Jak Angiox vypadá a co obsahuje toto balení

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Angiox je bílý až nažloutlý prášek ve skleněných injekčních lahvičkách.

Je k dispozici v baleních po 10 injekčních lahvičkách.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

The Medicines Company UK Limited  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire

OX14 4SA  
VELKÁ BRITÁNIE

## **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

### **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

### **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

**España**

Ferrer Internacional, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028-Barcelona  
Tel.: +34 93 600 37 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ: Τηλ:  
+357-22677710

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

The Medicines Company UK Ltd  
Tfn : +46 (0) 20100527  
eller +46 (0) 859366368  
E-post : 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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Zdravotníci pracovníci by si měli prostudovat Souhrn údajů o přípravku, který obsahuje veškeré informace k preskripci.

Angiox je indikován jako antikoagulancium pro dospělé pacienty, kteří podstupují perkutánní koronární zákrok (PCI) včetně pacientů s infarktem myokardu s elevací ST úseku (STEMI), kteří podstupují primární PCI.

Angiox je dále určen k léčbě dospělých pacientů s nestabilní anginou pectoris / infarktem myokardu bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI), kteří jsou indikováni k neodkladné nebo časně intervenci.

Přípravek Angiox by měl být podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou a klopidoogrelem.

### **Pokyny pro přípravu**

Při přípravě a podávání přípravku Angiox je třeba dodržovat zásady asepse.

Přidejte 5 ml sterilní vody na injekce do jedné injekční lahvičky přípravku Angiox a jemně injekční lahvičkou otáčejte, dokud se všechny prášek úplně nerozpustí a roztok není průzračný.

Z injekční lahvičky odeberte 5 ml rekonstituovaného roztoku a dále naředte 5% roztokem glukózy na injekce nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekce tak, aby celkový objem takto připraveného roztoku byl 50 ml a výsledná koncentrace bivalirudinu byla 5 mg/ml.

Rekonstituovaný/naředěný roztok je třeba prohlédnout a zjistit, zda neobsahuje částice a zda se nezměnila jeho barva. Roztoky obsahující částice nepoužívejte.

Rekonstituovaný/naředěný roztok je průzračný až mírně opalescentní, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **Inkompatibility**

Následující léčivé přípravky nesmí být podávány ve stejné intravenózní infuzi jako bivalirudin, protože způsobují zakalení, tvorbu mikročástic nebo hrubých částic: altepláza, amiodaron HCl, amfotericin B, chlorpromazin hydrochlorid (HCl), diazepam, prochlorperazin- edisylát, retepláza, streptokináza a vankomycin HCl.

Následujících šest léčivých přípravků vykazuje inkompatibilitu s bivalirudinem závislou na koncentraci dávky. V bodě 6.2 jsou shrnuty kompatibilní a nekompatibilní koncentrace těchto sloučenin. Léčivé přípravky nekompatibilní s bivalirudinem ve vyšších koncentracích jsou: dobutamin-hydrochlorid, famotidin, haloperidol-laktát, labetalol-hydrochlorid, lorazepam a promethazin HCl.

### **Kontraindikace**

Přípravek Angiox je kontraindikován u pacientů s/se:

- známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 nebo na hirudiny
- aktivními projevy krvácení nebo se zvýšeným rizikem krvácení z důvodu poruch hemostázy a/nebo s ireverzibilními poruchami srážlivosti krve,
- těžkou nekontrolovanou hypertenzí,

- subakutní bakteriální endokarditidou,
- těžkou poruchou ledvin ( $GF < 30 \text{ ml/min}$ ) a u dialyzovaných pacientů.

(viz bod 4.3 Souhrnu údajů o přípravku)

## **Dávkování**

### *Pacienti podstupující PCI včetně pacientů s infarktem myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) podstupující primární PCI*

Doporučená dávka bivalirudinu pro pacienty, kteří podstupují PCI, je intravenózní bolus v dávce 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta/hodinu, nejméně po celou dobu trvání zákroku. Podle aktuálního klinického stavu pacienta může infuze 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti / h pokračovat i 4 hodiny po zákroku PCI a následně ve snížené dávce 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti/hodina po dalších 4-12 hodin. U pacientů se STEMI by měla být podávána infuze 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti/hodina po dobu až 4 hodin po PCI a následně by měla pokračovat ve snížené dávce 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti/hodina po dalších 4 až 12 hodin, pokud to vyžaduje klinický stav (viz bod 4.4).

Po primární PCI je nutné u pacientů pečlivě monitorovat projevy a příznaky ischemie myokardu.

### *Pacienti s nestabilní anginou pectoris / infarktem myokardu bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI)*

Doporučená počáteční dávka bivalirudinu pro farmakologicky léčené pacienty s akutním koronárním syndromem (ACS) je bolus 0,1 mg/kg intravenózně, a dále pokračovat formou infuze v dávce 0,25 mg/kg/h. K farmakologické stabilizaci pacienta může být infuze 0,25 mg/kg/h podávána po dobu až 72 hod.

Pokud je následně farmakologicky léčený pacient indikován k PCI, má být před výkonem podán další bolus přípravku v dávce 0,5 mg/kg bivalirudinu a dávka podávaná infuzí zvýšena na 1,75 mg/kg/h po dobu trvání zákroku. Po ukončení zákroku PCI, pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze po další 4-12 hodin podávat infuzi sníženou dávkou 0,25 mg/kg/h.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (coronary artery bypass graft, CABG) bez mimotělního oběhu, má být intravenózní infuze bivalirudinu podávána až do doby zákroku. Těsně před zákrokem má být podán bolus 0,5 mg/kg a následně, po dobu trvání zákroku, má být intravenózní infuze podávána 1,75 mg/kg/h.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (CABG) s použitím mimotělního oběhu, má být intravenózní infuze bivalirudinu podávána až do doby 1 hodiny před plánovaným zákrokem. Pak je třeba infuzi přerušit a pacientovi má být dále podáván nefracionovaný heparin (UFH).

Pro zajištění řádného podání bivalirudinu je vhodné před podáním zcela rozpuštěný, rekonstituovaný a naředěný přípravek řádně promíchat (viz bod 6.6). Bolus má být podán rychlým vstříknutím do žíly, aby pacient dostal celou bolusovou dávku před zahájením procedury.

Nitrožilní infuzní set by měl být předem naplněn bivalirudinem, aby se zajistila kontinuita infuze léku po podání bolusové dávky.

Infuzi je třeba zahájit bezprostředně po podání bolusu, který má být pacientovi podán před zahájením procedury, a pak má pokračovat nepřetržitě po celou dobu provádění procedury. Bezpečnost a účinnost bolusu bivalirudinu bez následné infuze nebyla hodnocena a nedoporučuje se ani v případě plánovaného krátkého zákroku PCI.

Zvýšení hodnoty aktivovaného koagulačního času (ACT) může být použito jako ukazatel, že pacient dostal bivalirudin.

#### *Ledvinová nedostatečnost*

Použití přípravku Angiox je kontraindikováno u pacientů s těžkou renální insuficiencí (GFR < 30 ml/min) a u pacientů závislých na dialýze (viz bod 4.3).

Dávka přípravku pro pacienty s ACS (0,1 mg/kg jako bolus, dále infuze 0,25 mg/kg/h) by neměla být pro pacienty s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí upravována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30 - 59 ml/min), kteří podstupují PCI (bez ohledu na to, zda byl podáván bivalirudin z indikace ACS, nebo ne), se doporučuje snížit dávkování přípravku v infuzi na 1,4 mg/kg/h. Bolusová dávka by neměla být odlišná od doporučení popsanych pro indikaci ACS nebo PCI viz výše.

#### *Jaterní poruchy*

Úprava dávky není nutná.

(Více informací týkajících se dávkování je uvedeno v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku)

#### **Doba použitelnosti**

4 roky

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 – 8 °C. Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C. Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.