

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Angiox 250 mg pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas indeholder 250 mg bivalirudin.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml 50 mg bivalirudin.

Efter fortynding indeholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Udseende: Hvidt til rødt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Angiox er indiceret som antikoagulant til voksne patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention (PCI), herunder patienter med myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI), som skal have foretaget primær PCI.

Angiox er også indiceret til behandling af voksne med ustabil angina/ myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI) enten i tilfælde af akut eller tidligt indgreb.

Angiox bør administreres sammen med acetylsalicylsyre og clopidogrel.

4.2 Dosering og administration

Angiox skal administreres af læger med erfaring inden for akut koronarbehandling eller koronare interventionsprocedurer.

Dosering

Patienter, der skal have foretaget PCI, herunder patienter med myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI), der skal have foretaget primær PCI

Til patienter, som skal have foretaget PCI, er den anbefalede dosis bivalirudin en intravenøs bolus på 0,75 mg/kg legemsvægt, direkte efterfulgt af intravenøs infusion af 1,75 mg/kg legemsvægt/time som minimum til afsluttet PCI. Infusionen med 1,75 mg/kg legemsvægt/time kan forlænges i op til 4 timer efter PCI og med en reduceret dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt/time i yderligere 4-12 timer, hvis det er klinisk relevant. Hos STEMI-patienter bør infusionen med 1,75 mg/kg legemsvægt/time fortsættes i op til 4 timer efter PCI og med en reduceret dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt/time i yderligere 4-12 timer, hvis det er klinisk relevant (se pkt. 4.4).

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt efter primær PCI for tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI).

Til medicinske patienter med akut koronart syndrom (AKS) er den anbefalede startdosis bivalirudin en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg legemsvægt efterfulgt af infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time. Patienter, der skal have medicinsk behandling, kan fortsætte med infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time i op til 72 timer.

Hvis den medicinske patient fortsætter til PCI, bør der inden proceduren indgives en bolus yderligere på 0,5 mg bivalirudin per kg legemsvægt, og dosis skal øges til 1,75 mg/kg legemsvægt/time under selve proceduren. Efter PCI kan den reducerede dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt/time fortsættes i 4-12 timer, hvor det er klinisk relevant.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graft-bypass (CABG) uden brug af pumpe, skal fortsat have intravenøs infusion af bivalirudin op til operationstidspunktet. Umiddelbart før operation administreres en bolus på 0,5 mg/kg legemsvægt efterfulgt af intravenøs infusion på 1,75 mg/kg legemsvægt/time under hele operationsforløbet.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graft-bypass (CABG) med brug af pumpe, skal fortsat have intravenøs infusion med bivalirudin op til 1 time før operation, hvorefter infusionen afbrydes og patienten behandles med ufraktioneret heparin (UFH).

For at sikre en hensigtsmæssig administration af bivalirudin skal det helt opløste, rekonstituerede og fortyndede præparat blandes grundigt før anvendelse (se pkt. 6). Bolusdosis skal indgives hurtigt intravenøst for at sikre, at hele bolusdosis når patienten, før proceduren starter.

Intravenøse infusionsslanger skal primes med bivalirudin for at sikre kontinuitet i lægemiddelinfusionen efter administration af bolusdosis.

Infusionen skal initieres straks efter administration af bolusdosis for at sikre dosering af patienten før proceduren og kontinuerligt uden afbrydelser under hele proceduren. Sikkerheden og virkningen af en bolusdosis af bivalirudin uden efterfølgende infusion er ikke evalueret og frarådes – også ved en planlagt kortvarig PCI.

Stigning i aktiveret koagulationstid (ACT) kan benyttes som tegn på, at en patient har fået bivalirudin.

5 minutter efter bivalirudin bolus ligger ACT-værdien i gennemsnit på 365 ± 100 sekunder. Hvis ACT-værdien efter 5 minutter er lavere end 225 sekunder, bør der indgives en ny bolusdosis på 0,3 mg/kg.

Når ACT-værdien er over 225 sekunder, er yderligere monitorering ikke nødvendig, forudsat at den fortsatte infusion administreres med 1,75 mg/kg/t.

Hvis stigningen i ACT er utilstrækkelig, skal det overvejes, om der er sket en medicineringsfejl, f.eks. utilstrækkelig blanding af Angiox eller fejl i det intravenøse udstyr.

Den arterielle *sheath* kan fjernes 2 timer efter afsluttet bivalirudininfusion uden monitorering af antikoagulationen.

Brug sammen med andre antikoagulantia

Hos STEMI-patienter, der skal have foretaget primær PCI, skal supplerende standardbehandling for hospitalsindlæggelse omfatte clopidogrel og kan omfatte tidlig administration af UFH (jf. pkt. 5.1).

Angioxbehandlingen kan påbegyndes 30 minutter efter seponering af intravenøst administreret ufraktioneret heparin eller 8 timer efter seponering af subkutan administreret lavmolekylært heparin.

Angiox kan benyttes sammen med en GPIIb/IIIa-inhibitor. Yderligere information om brug af bivalirudin med eller uden GPIIb/IIIa-inhibitor kan findes i pkt. 5.1.

Nedsat nyrefunktion

Angiox er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) samt hos dialyseafhængige patienter (se pkt. 4.3).

Dosis ved AKS (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg legemsvægt/time infusion) skal ikke reduceres hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens.

Ved PCI (uanset om der er initieret behandling for AKS med bivalirudin) bør infusionshastigheden nedsættes til 1,4 mg/kg legemsvægt/time hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min). Bolusdosis skal bibeholdes som beskrevet ovenfor ved AKS eller PCI.

Patienter med nedsat nyrefunktion skal monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn på blødning under PCI, eftersom clearance af bivalirudin er nedsat hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Hvis ACT-værdien er lavere end 225 sekunder, skal der indgives en ny bolusdosis på 0,3 mg/kg, og 5 minutter efter denne bolusdosis skal ACT måles igen.

Hvis stigningen i ACT er utilstrækkelig, skal det overvejes, om der er sket en medicineringsfejl, f.eks. utilstrækkelig blanding af Angiox eller fejl i det intravenøse udstyr.

Nedsat leverfunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig. Farmakokinetiske undersøgelser viser, at levermetabolisme af bivalirudin er begrænset, og man har derfor ikke specifikt undersøgt virkning og sikkerhed af bivalirudin hos patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Der bør udvises særlig opmærksomhed på grund af høj risiko for blødning ved behandling af ældre som følge af aldersbetinget nedsat nyrefunktion. Dosisjustering i denne aldersgruppe bør foretages på basis af den enkeltes nyrefunktion.

Børn

Der er på nuværende tidspunkt ingen indikation for brug af Angiox til børn eller unge under 18 år, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administration

Angiox er beregnet til intravenøs anvendelse.

Angiox skal først rekonstitueres til en opløsning på 50 mg bivalirudin/ml. Rekonstitueret materiale skal derefter fortyndes yderligere til en volumen på 50 ml, så der opnås en opløsning på 5 mg bivalirudin/ml.

Rekonstitueret og fortyndet produkt skal blandes grundigt inden indgivelse.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Angiox er kontraindiceret hos patienter med:

- en kendt overfølsomhed over for bivalirudin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for hirudiner

- aktiv blødning eller øget blødningsrisiko på grund af hæmostaseforstyrrelser og/eller irreversible koagulationsforstyrrelser
- alvorlig ukontrolleret hypertension
- subakut bakteriel endocarditis
- svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) samt hos dialyseafhængige patienter

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Angiox er ikke beregnet til intramuskulær brug. Må ikke gives intramuskulært.

Blødning

Patienten skal observeres omhyggeligt for symptomer og tegn på blødning under behandlingen, navnlig hvis bivalirudin kombineres med et andet antikoagulantium (se pkt. 4.5). Selv om de fleste blødningstilfælde relateret til bivalirudin opstår ved arteriepunkturstedet hos patienter, som får foretaget PCI, kan blødning opstå hvor som helst under behandlingen. Uforklarede fald i hæmatokrit, hæmoglobin eller blodtryk kan indikere blødning. Behandlingen bør stoppes ved observeret blødning eller mistanke om blødning.

Der er ingen kendt antidot til bivalirudin, men virkningen aftager hurtigt ($T_{1/2}$ er 25 ± 12 minutter).

Langvarig infusion af bivalirudin i de anbefalede doser efter PCI er ikke blevet forbundet med en øget blødningsfrekvens (se pkt. 4.2).

Samtidig administration med trombocythæmmere eller antikoagulantia

Kombineret anvendelse af antikoagulantia kan forventes at øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.5). Kliniske og biologiske hæmostaseparametre skal måles regelmæssigt, når bivalirudin kombineres med en trombocythæmmer og et antikoagulerende lægemiddel.

Hos patienter, som tager warfarin og behandles med bivalirudin, skal det overvejes at monitorere INR (International Normaliseret Ratio) for at sikre, at det vender tilbage til niveauerne fra før behandling efter seponering af bivalirudinbehandlingen.

Overfølsomhed

Allergiske hypersensitivitetsreaktioner er rapporteret med hyppigheden "ikke almindelig" ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$) i de kliniske forsøg. Der bør tages de nødvendige forholdsregler til håndtering af disse. Patienten bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner som omfatter nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af chok skal gældende standard for shockbehandling initieres. I post-marketing rapporter er anafylaksi, herunder anafylaktisk chok med dødelig udgang, rapporteret meget sjældent ($<1/10.000$) (se pkt. 4.3).

Behandlingsrelaterede positive bivalirudinantistoffer er sjældne og har ikke været forbundet med kliniske tilfælde af allergiske eller anafylaktiske reaktioner. Forsigtighed bør udvises hos patienter som tidligere har været behandlet med lepirudin og som har dannet antistoffer mod lepirudin.

Akut stenttrombose

Akut stenttrombose (<24 timer) er observeret hos patienter med STEMI, der skal have foretaget primær PCI, og er blevet behandlet med revaskularisering af det behandlede kar (TVR) (jf. pkt. 4.8 og 5.1). Størstedelen af disse tilfælde var ikke dødelige. Den øgede risiko for akut stenttrombose sås i de første 4 timer efter afslutningen af indgrebet blandt patienter, hvor bivalirudin enten blev seponeret ved afslutningen af indgrebet, eller som fik fortsat infusion med en reduceret dosis på 0,25 mg/kg/time (se pkt. 4.2). Patienter skal blive mindst 24 timer på en klinik, som kan behandle iskæmiske

komplikationer, og skal monitoreres omhyggeligt efter primær PCI for tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Brakyterapi

Under behandling med Angiox er set trombedannelse under gamma-brakyterapi-procedurer.

Angiox bør anvendes med forsigtighed under beta-brakyterapi-procedurer.

Hjælpestof

Angiox indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige "natriumfri".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har været udført med blodplade-inhibitorer, herunder acetylsalicylsyre, ticlopidin, clopidogrel, abciximab, eptifibatid eller tirofiban. Resultaterne antyder ingen farmakodynamiske interaktioner med disse stoffer.

På baggrund af kendskab til virkningsmekanismen kan kombineret brug af antikoagulantia (heparin, warfarin, trombolytika eller trombocythæmmende stoffer) forventes at øge risikoen for blødning.

I alle tilfælde bør kliniske og biologiske hæmostaseparametre måles regelmæssigt, når bivalirudin kombineres med en trombocythæmmer og et antikoagulerende lægemiddel.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af bivalirudin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår virkningen på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Angiox bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med bivalirudin.

Amning

Det vides ikke, om bivalirudin udskilles i human mælk. Angiox bør anvendes med forsigtighed til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Angiox påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

- De hyppigste alvorlige og letale bivirkninger er major blødning (blødning på indstiksstedet og andre steder, herunder også intrakraniell blødning) og overfølsomhed, herunder også anafylaktisk shock. Der er indberettet sjældne tilfælde af koronararterietrombose og koronar stenttrombose med myokardieinfarkt samt katetertrombose. Administrationsfejl kan medføre letal trombose.
- Hos patienter, som får warfarin, øges INR ved administration af bivalirudin.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger ved bivalirudin fra HORIZONS-, ACUITY- og REPLACE-2-studierne samt fra erfaring efter markedsføring er anført efter systemorganklasse i Tabel 1.

Tabel 1: Bivirkninger ved bivalirudin fra HORIZONS-, ACUITY- og REPLACE-2-studierne samt fra erfaring efter markedsføring

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)
Blod og lymfesystem		Fald i hæmoglobin	Trombocytopeni, anæmi		
Immunsystemet			Overfølsomhed, inkl. anafylaktiske reaktioner og shock, inkl. rapporter med letal udgang		
Nervesystemet			Hovedpine	Intrakraniel blødning	
Øjne				Intraokulær blødning	
Øre og labyrint				Blødning i øret	
Hjerte				Hjertetamponade Hæmo- perikardium Myokardieinfarkt Koronararterie- trombose Bradykardi Ventrikulær takykardi Angina pectoris Brystsmerter	
Vaskulære sygdomme	Minor blødning på ethvert sted	Major blødning på ethvert sted, inkl. rapporter med letal udgang	Hæmatom Hypotension	Koronar stenttrombose, inkl. rapporter med letal udgang ^c Trombose, inkl. rapporter med letal udgang AV-fistel Katetertrombose Vaskulær pseudoaneurisme	Kompartiment- syndrom ^{a, b}
Luftveje, thorax og mediastinum			Næseblod Hæmoptyse Faryngeal blødning	Pulmonal blødning Dyspnø ^d	
Mave-tarm- kanalen			Gastrointestinal blødning (inkl. hæmatemese, melæna, øsofageal blødning, anal blødning), Retroperitoneal blødning Gingival blødning Kvalme	Peritoneal blødning Retroperitonealt hæmatom Opkastning	
Hud og subkutane væv		Ekkymose		Udslæt Urticaria	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)
Knogler, led, muskler og bindevæv				Rygsmerte Lyskesmerter	
Nyrer og urinveje			Hæmaturi		
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Blødning på administrations- stedet Hæmatom ved arteriepunktur- stedet ≥ 5 cm Hæmatom ved arteriepunktur- stedet < 5 cm		Reaktioner på administrations- stedet (gener ved administrations- stedet, smerter ved administra- tionsstedet, reaktioner ved punkturstedet)	
Undersøgelser				Forhøjet INR ^d	
Traumer, forgiftninger og behandlingskompl ikationer				Reperfusionsskade (intet eller langsomt reflow) Kontusion	

- Bivirkninger påvist efter markedsføring
- Kompartmentsyndrom er rapporteret efter markedsføring som en komplikation ved underarmshæmatom efter administration af bivalirudin via arteria radialis
- Stenttrombose er beskrevet nærmere i pkt. 4.8: HORIZONS-studiet (patienter med STEMI, der får foretaget primær PCI). Der henvises også til pkt. 4.4 vedr. anvisninger for monitorering af akut stenttrombose. Instruktioner angående monitorering af akut stenttrombose findes i pkt. 4.4.
- Pkt. 4.4 beskriver forsigtighedsregler for monitorering af INR, når bivalirudin administreres samtidig med warfarin.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

I alle kliniske forsøg blev blødningsdata indsamlet separat fra andre bivirkninger, og disse er opsummeret i Tabel 6 sammen med de blødningsdefinitioner, der anvendes i hvert forsøg.

HORIZONS-studiet (patienter med STEMI, der fik foretaget primær PCI)

Blodplader, blødning og størkning

I HORIZONS-studiet var både major og minor blødning almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Forekomsten af major og minor blødning var signifikant mindre hos patienter, som blev behandlet med bivalirudin, i forhold til patienter, som blev behandlet med heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor. Forekomsten af major blødning fremgår af Tabel 6. Major blødning forekom hyppigst på sheath-punkturstedet. Den hyppigste hændelse var et hæmatom på < 5 cm ved punkturstedet.

I HORIZONS-studiet blev trombocytopeni rapporteret hos 26 (1,6 %) af de bivalirudinbehandlede patienter og hos 67 (3,9 %) af de patienter, som blev behandlet med heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor. Alle disse bivalirudinbehandlede patienter fik samtidig acetylsalicylsyre, og alle undtagen 1 fik clopidogrel, mens 15 også fik en GP IIb/IIIa-inhibitor.

ACUTY-studiet (patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI))

Følgende data er baseret på en klinisk undersøgelse med bivalirudin hos 13.819 patienter med AKS; 4.612 patienter blev randomiseret til behandling kun med bivalirudin; 4.604 blev randomiseret til behandling med bivalirudin og en GP IIb/IIIa-inhibitor og 4.603 blev randomiseret til behandling med enten ufraktioneret heparin eller enoxaprin og en GP IIb/IIIa-inhibitor. Bivirkninger sås hyppigere hos

kvinder og ældre patienter over 65 år sammenlignet med mænd eller yngre patienter, såvel i gruppen behandlet med bivalirudin, som i den heparin-behandlede sammenligningsgruppe. Cirka 23,3 % af de patienter som fik bivalirudin oplevede mindst én uønsket hændelse og 2,1 % oplevede en lægemiddelrelateret bivirkning. Bivirkningerne ved bivalirudin er grupperet i organklasser og listet i Tabel 1.

Blodplader, blødning og størkning

I ACUITY blev blødningsdata indsamlet adskilt fra bivirkningsdata.

Major blødning blev defineret som en af følgende: intrakraniel, retroperitoneal, intraokulær blødning eller blødning på punkturstedet, hvor radiologisk eller kirurgisk indgreb var nødvendigt, hæmatom ≥ 5 cm diameter på punkturstedet, reduktion af hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 4 g/dl uden synlig blødningskilde, reduktion af hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 3 g/dl med synlig blødningskilde, gentaget operation for blødning eller brug af ethvert blodprodukt til transfusion. Minor blødning er defineret som en hvilken som helst blødning, som ikke opfyldte kriterier for en major blødning. Minor blødning var meget almindelig ($\geq 1/10$), og major blødning var almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Hyppigheden af major blødning fremgår af Tabel 6 for Intent-to-treat- (ITT) populationen og Tabel 7 for per protokol-populationen (patienter som fik clopidogrel og acetylsalicylsyre).. Både major blødning og minor blødning var signifikant mindre hyppige i gruppen, der kun fik bivalirudin end i heparin- + GP IIb/IIIa-inhibitor-gruppen og bivalirudin + GP IIb/IIIa-inhibitor-gruppen. Lignende fald i antal blødninger blev observeret hos patienter, der blev skiftet fra heparinbaseret behandling til behandling med bivalirudin (N=2.078).

Major blødning optrådte hyppigst på sheath-punkturstedet. Andre mindre hyppigt observerede blødningssteder med blødning med en frekvens på over 0,1 % (ikke almindelig) omfattede: ”andre” punktursteder, retroperitonealt, mave-tarmkanal, øre, næse eller hals.

Trombocytopeni blev rapporteret hos 10 bivalirudin-behandlede patienter, som deltog i ACUITY-undersøgelsen (0,1 %). Størstedelen af disse patienter var i samtidig behandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel, og 6 ud af 10 patienter fik også en GP IIb/IIIa-hæmmer. Dødeligheden blandt disse patienter var lig nul.

REPLACE-2-studiet (patienter, der får foretaget PCI)

Følgende data er baseret på en klinisk undersøgelse med bivalirudin med 6.000 patienter, som fik foretaget PCI, hvoraf halvdelen blev behandlet med bivalirudin (REPLACE-2). Bivirkninger var hyppigere hos kvinder og hos patienter over 65 år i forhold til hos mænd og hos yngre patienter, såvel i gruppen behandlet med bivalirudin som i sammenligningsgruppen behandlet med heparin.

Cirka 30 % af de patienter, som fik bivalirudin, oplevede mindst én uønsket hændelse, og 3 % oplevede en bivirkning. Bivirkninger ved bivalirudin er listet i Tabel 1 efter organklasser.

Blodplader, blødning og størkning

I REPLACE-2 blev blødningsdata indsamlet særskilt fra bivirkningsdata. Hyppigheden af major blødning hos ITT-populationen vises i Tabel 6.

Major blødning blev defineret som forekomst af: Intrakraniel blødning, retroperitoneal blødning, blodtab, som udløser transfusion af mindst to portioner fuldblod eller pakkede røde blodceller, eller blødning, som resulterer i et fald i hæmoglobinkoncentrationen på mere end 3 g/dl eller et fald i hæmoglobinkoncentrationen på mere end 4g/dl (eller 12 % i hæmatokrit), uden at der er identificeret en blødningskilde. Minor blødning blev defineret som enhver blødning, som ikke opfyldte kriterier for en major blødning. Minor blødning var meget almindelig ($\geq 1/10$), og major blødning var almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Både minor blødning og major blødning var signifikant mindre hyppig i bivalirudingruppen end i heparin- + GPIIb/IIIa-inhibitor-gruppen. Major blødning opstod hyppigst ved punkturstedet. Andre, mindre hyppigt observerede blødningssteder inkluderede ”andre” punktursteder, retroperitonealt, gastrointestinalt, øre, næse eller hals. Disse forekom med en hyppighed på mere end 0,1 % (ikke almindelig).

I REPLACE-2 forekom trombocytopeni hos 20 bivalirudinbehandlede patienter (0,7 %). De fleste af disse patienter fik samtidig acetylsalicylsyre og clopidogrel, og 10 ud af 20 patienter fik også en GP IIb/IIIa-inhibitor. Dødeligheden blandt disse patienter var lig nul.

Akutte kardielle tilfælde

HORIZONS-studiet (patienter med STEMI, der får foretaget primær PCI)

Følgende data er baseret på et klinisk forsøg med bivalirudin til patienter med STEMI, der fik foretaget primær PCI. 1.800 patienter blev randomiseret til bivalirudin alene, mens 1.802 blev randomiseret til heparin plus GP IIb/IIIa-inhibitor. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hyppigere i gruppen med heparin plus GP IIb/IIIa end i gruppen, der blev behandlet med bivalirudin.

I alt 55,1 % af de patienter, som fik bivalirudin, oplevede mindst én ugunstig hændelse, og 8,7 % oplevede en bivirkning. Bivirkninger for bivalirudin er anført efter systemorganklasse i Tabel 1. Forekomsten af stenttrombose i løbet af de første 24 timer var 1,5 % hos patienter, som fik bivalirudin, versus 0,3 % hos patienter, som fik UFH plus GP IIb/IIIa-inhibitor ($p=0.0002$). Der forekom to dødsfald efter akut stenttrombose, 1 i hver arm af forsøget. Forekomsten af stenttrombose fra 24 timer til 30 dage var 1,2 % hos patienter, som fik bivalirudin, versus 1,9 % hos patienter, som fik UFH plus GP IIb/IIIa-inhibitor ($p=0.1553$). I alt forekom der 17 dødsfald efter subakut stenttrombose, 3 i bivalirudinarmen og 14 i UFH plus GP IIb/IIIa-armen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i hyppigheden af stenttrombose mellem behandlingsarmene efter 30 dage ($p=0.3257$) og 1 år ($p=0.7754$).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier er der rapporteret om overdosering ved op til 10 gange den anbefalede dosering. Bolusdoser op til 7,5 mg/kg med bivalirudin som enkeltdosis er også rapporteret. Blødning er observeret i nogle rapporter om overdosering.

I tilfælde af overdosering skal behandling med bivalirudin straks afbrydes, og patienten skal overvåges nøje for tegn på blødning.

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandling med bivalirudin afbrydes straks. Der er ingen kendt antidot til bivalirudin, men bivalirudin kan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, direkte virkende trombin-inhibitor.
ATC-kode: B01AE06

Virkningsmekanisme

Angiox indeholder bivalirudin, som er en direkte og specifik trombininhibitor, som bindes både til det katalytiske site og det anionbindende exosite for både det frie trombin i opløsning og det fibrinbundne trombin i tromben.

Trombin spiller en central rolle i den trombotiske proces ved at spalte fibrinogen til fibrinmonomerer og ved at aktivere faktor XIII til faktor XIIIa, således at fibrin danner et kovalent krydsbundet netværk, som stabiliserer tromben. Trombin aktiverer også faktor V og VIII, som fremmer yderligere trombindannelse og aktiverer trombocytterne, hvilket stimulerer aggregation og frigivelse fra granula. Bivalirudin hæmmer alle disse trombinvirkninger.

Bindingen af bivalirudin til trombin – og dermed dets aktivitet – er reversibel, idet trombin langsomt spalter bivalirudin, Arg₃-Pro₄-bindingen, hvilket medfører en genetablering af trombins funktion som aktiv site. Dermed virker bivalirudin initialt som en komplet non-kompetitiv trombin-inhibitor, men ændrer sig over tid til at blive en kompetitiv inhibitor, som muliggør, at initialt inhiberede trombinmolekyler kan interagere med andre koagulationssubstrater og medvirke til koagulation om nødvendigt.

In vitro undersøgelser har vist, at bivalirudin hæmmer både opløst (frit) og fibrinbundet trombin i tromben. Bivalirudin forbliver aktiv og bliver ikke neutraliseret af stoffer, der frigives ved trombocytaktivering.

In vitro undersøgelser har også vist, at bivalirudin forlænger den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT), trombintiden (TT) og pro-trombintiden (PT) i normal human plasma på en koncentrationsafhængig måde og at bivalirudin ikke inducerer blodpladeaggregationsrespons mod sera fra patienter med kendt tidligere Heparin-Induceret-Trombocytopeni/Trombose Syndrom (HIT/HITTS).

Hos raske frivillige og patienter udviser bivalirudin en dosis- og koncentrationsafhængig antikoagulationsaktivitet påvist ved forlængelse af ACT, aPTT, PT, INR og TT. Intravenøs administration af bivalirudin viser målbar antikoagulation inden for minutter.

Farmakodymanisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af bivalirudin kan vurderes ved måling af antikoagulationsaktivitet, herunder ACT. ACT-værdien er positivt korreleret med dosis og plasmakoncentrationen af den indgivne mængde bivalirudin. Data fra 366 patienter viser, at ACT ikke påvirkes af samtidig behandling med en GP IIb/IIIa-inhibitor.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kliniske undersøgelser har bivalirudin vist sig at give tilstrækkelig antikoagulation under PCI-proceduren.

HORIZONS-studiet (patienter med STEMI, der får foretaget primær PCI)

HORIZONS-studiet var et prospektivt, enkeltblindt, randomiseret, multicenterforsøg med to arme udført med henblik på at klarlægge bivalirudins sikkerhed og virkning hos patienter med STEMI, der får foretaget en primær PCI-med stentimplantation med enten en langsomt afgivende *paclitaxel*-afgivende stent (TAXUS™) eller en i øvrigt identisk stent i bart metal uden overfladebehandling (Express2™). I alt 3.602 patienter blev randomiseret til at få enten bivalirudin (1.800 patienter) eller ufraktioneret heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor (1.802 patienter). Alle patienter fik acetylsalicylsyre og clopidogrel, og dobbelt så mange patienter (omtrent 64 %) fik en begyndelsesdosis clopidogrel på 600 mg i stedet for en begyndelsesdosis clopidogrel på 300 mg. Omtrent 66 % af patienterne var tidligere blevet behandlet med ufraktioneret heparin.

Den bivalirudindosis, der blev brugt i HORIZONS, var den samme, som blev anvendt i REPLACE-2-studiet (bolus på 0,75 mg/kg efterfulgt af en infusion på 1,75 mg/kg legemsvægt/time). I alt 92,9 % af de behandlede patienter gennemgik primær PCI som deres primære behandlingsstrategi.

Analysen og resultaterne for HORIZONS-studiet efter 30 dage for den samlede (ITT) population fremgår af Tabel 2. Resultaterne efter 1 år stemte overens med resultaterne efter 30 dage.

Blødningsdefinitioner og resultater fra HORIZONS-studiet fremgår af Tabel 6.

Tabel 2. HORIZONS 30-dages forsøgsresultater (intent-to-treat-population)

Endepunkt	Bivalirudin (%)	Ufraktioneret heparin + GP IIb/IIIa-inhibitor (%)	Relativ risiko [95 % CI]	p-værdi*
	N= 1.800	N= 1.802		
Sammensat, 30 dage				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75-1,29]	0,8901
Major blødning ²	5,1	8,8	0,58 [0,45-0,74]	<0,0001
Iskæmiske komponenter				
Alle dødsårsager	2,1	3,1	0,66 [0,44-1,0]	0,0465
Reinfarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66-1,72]	0,8003
Iskæmi trods revaskularisering af det behandlede kar	2,5	1,9	1,29 [0,83-1,99]	0,2561
Apopleksi	0,8	0,7	1,17 [0,54-2,52]	0,6917

*Superioritet p-værdi. ¹ Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events (MACE) blev defineret som forekomst af ethvert af følgende: Død, reinfarkt, apopleksi eller iskæmi trods revaskularisering af det behandlede kar. ² Major blødning blev defineret ved hjælp af blødningsskalaen i ACUTY.

ACUTY-studiet (patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI))

ACUTY-studiet var et prospektivt, randomiseret open label-studie med bivalirudinbehandling med eller uden GP IIb/IIIa-inhibitor (henholdsvis arm B eller C) versus behandling med ufraktioneret heparin eller enoxaparin med GP IIb/IIIa-inhibitor (arm A). Det inkluderede 13.819 patienter med høj risiko for AKS.

I ACUTY-studiets arm B og C var den rekommanderede bivalirudindosis en initialt postrandomiseret intravenøs bolus på 0,1 mg/kg legemsvægt efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion med 0,25 mg/kg legemsvægt/time under angiografi eller som klinisk påkrævet.

Patienter der gik videre til en PCI fik en ekstra intravenøs bolus af bivalirudin på 0,5 mg/kg legemsvægt efterfulgt af en øget intravenøs -infusion op til 1,75 mg/kg legemsvægt/time.

I ACUTY-studiets arm A blev UFH eller enoxaparin administreret i henhold til relevante retningslinjer for AKS-patienter med UA og NSTEMI. Patienter i arm A og B blev også randomiseret til behandling med GP IIb/IIIa-inhibitor enten på randomiseringstidspunktet (før angiografi) eller ved PCI. I alt 356 patienter (7,7 %) som var randomiseret til arm C blev også behandlet med en GP IIb/IIIa-inhibitor.

Højrisiko-patienter i ACUITY-populationen, som havde brug for en angiografi inden for 72 timer, blev ligeligt fordelt ud på de tre behandlingsarme. Cirka 77 % af patienterne havde tilbagevendende iskæmi, cirka 70 % havde dynamiske EKG-forandringer eller forhøjede kardiale biomarkører, cirka 28 % havde diabetes og cirka 99 % af alle patienter undergik en angiografi inden for 72 timer.

Efter angiografi blev patienterne enten henvist til medicinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Patienter fra studiet, der fik blodfortyndende behandling, fik det i form af acetylsalicylsyre og clopidogrel.

De primære analyser og resultater af ACUITY ved 30 dage og 1 år er vist i Tabel 3 og 4 for den samlede population (ITT) og for patienter, der fik acetylsalicylsyre og clopidogrel som foreskrevet i protokollen (før angiografi eller før PCI).

Tabel 3. ACUITY-studiet: 30-dages endepunktsdata og 1 årsdata og forskelle mellem det sammensatte iskæmiske endepunkt og dens bestanddele overfor den samlede population (ITT)

	Samlede population (ITT)				
	Arm A UFH/enox +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=4.603) %	Arm B bival +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=4.604) %	B – A Forskel i risiko (95 % CI)	Arm C Bival alene (N=4.612) %	C – A Forskel i risiko (95 % CI)
30-dage					
Sammensat iskæmi	7,3	7,7	0,48 (-0,60-1,55)	7,8	0,55 (-0,53-1,63)
Død	1,3	1,5	0,17 (-0,31-0,66)	1,6	0,26 (-0,23-0,75)
Myokardie- infarkt	4,9	5,0	0,04 (-0,84-0,93)	5,4	0,45 (-0,46-1,35)
Uplanlagt revask.	2,3	2,7	0,39 (-0,24-1,03)	2,4	0,10 (-0,51-0,72)
1 år					
Sammensat iskæmi	15,3	15,9	0,65 (-0,83-2,13)	16,0	0,71 (-0,77-2,19)
Død	3,9	3,8	0,04 (-0,83-0,74)	3,7	-0,18 (-0,96-0,60)
Myokardie- infarkt	6,8	7,0	0,19 (-0,84-1,23)	7,6	0,83 (-0,22-1,89)
Uplanlagt revask.	8,1	8,8	0,78 (-0,36-1,92)	8,4	0,37 (-0,75- 1,50)

Tabel 4. ACUTY studiet; 30-dages endepunkt og 1 årsdata og forskelle mellem det sammensatte iskæmiske endepunkt og dets bestanddele overfor patienter der blev behandlet med acetylsalicylsyre og clopidogrel per protokolgruppe*

	Patienter behandlet med acetylsalicylsyre & clopidogrel per protokolgruppe				
	Arm A UFH/enox +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=2.842) %	Arm B bival +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=2.924) %	B – A Forskel i risiko (95 % CI)	Arm C bival alene (N=2.911) %	C – A Forskel i risiko (95 % CI)
30 dage					
Sammensat iskæmi	7,4	7,4	0,03 (-1,32-1,38)	7,0	-0,35 (-1,68-0,99)
Død	1,4	1,4	-0,00 (-0,60-0,60)	1,2	-0,14 (-0,72-0,45)
Myokardie- infarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07-1,14)	4,7	-0,08 (-1,18-1,02)
Uplanlagt revask.	2,6	2,8	0,23 (-0,61-1,08)	2,2	-0,41 (-1,20-0,39)
1 år					
Sammensat iskæmi	16,1	16,8	0,68 (-1,24-2,59)	15,8	-0,35 (-2,24-1,54)
Død	3,7	3,9	0,20 (-0,78-1,19)	3,3	-0,36 (-1,31-0,59)
Myokardie- infarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71-1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Uplanlagt revask.	9,4	10,0	0,59 (-0,94-2,12)	8,9	-0,53 (-2,02-0,96)

*clopidogrel præ-angiografi eller præ-PCI

Hyppigheden af blødningstilfælde ved både ACUTY-skalaen og TIMI-skalaen frem til dag 30 for intent-to-treat-populationen er vist i Tabel 6. Hyppigheden af blødningstilfælde ved både ACUTY-skalaen og TIMI-skalaen ved dag 30 for per protokol-populationen er vist i Tabel 7. Fordelen ved bivalirudin i forhold til UFH/enoxaparin plus GP IIb/IIIa-inhibitor for blødningshændelser blev kun observeret i monoterapiarmen med bivalirudin.

REPLACE-2-studiet (patienter, der får foretaget PCI)

Resultaterne dag 30 baseret på firdobbelte og tredobbelte endepunkter fra en randomiseret, dobbelt-blind undersøgelse med over 6000 patienter, som fik foretaget PCI (REPLACE-2), er vist i Tabel 5. Blødningsdefinitioner og -resultater fra REPLACE-2-studiet fremgår af Tabel 6.

Tabel 5. REPLACE-2-studieresultater: 30-dages endepunkt (intent-to-treat- og per-protokol-population)

Endepunkt	Intent-to-treat		Per-protokol	
	bivalirudin (N=2.994) %	heparin + GP IIb/IIIa- inhibitor (N=3.008) %	bivalirudin (N=2.902) %	heparin + GP IIb/IIIa- inhibitor (N=2.882) %
Firdobbelt endepunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Tredobbelt endepunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Delelementer:				
Død	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardieinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Major blødning** (baseret på non-TIMI kriterier- se pkt. 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Tidlig revaskularisering	1,2	1,4	1,2	1,3

* undtaget delelementet alvorlige blødninger **p < 0,001.

Tabel 6. Hyppigheden af major blødning i kliniske forsøg med bivalirudin 30-dages endepunkt for intent-to-treat-populationer.

	Bivalirudin (%)			Bivalirudin + GP IIb/IIIa- inhibitor (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa- inhibitor (%)		
	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
Protokol- defineret major blødning	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI: Major blødning (ikke- CABG) blødning	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparin blev kun anvendt som komparator i ACUITY.

Tabel 7. ACUITY-studiet. Blødningshændelser op til dag 30 for den population af patienter, som fik acetylsalicylsyre og clopidogrel ifølge protokol*

	UFH/enoxaparin + GP IIb/IIIa-inhibitor (N=2.842) %	Bivalirudin + GP IIb/IIIa-inhibitor (N=2.924) %	Bivalirudin alene (N=2.911) %
ACUITY-skala major blødning	5,9	5,4	3,1
TIMI-skala major blødning	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel præangiografi eller præ-PCI

Blødningsdefinitioner

REPLACE-2 major blødning blev defineret som forekomsten af ethvert af følgende: Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning, blodtab førende til transfusion af mindst to enheder helblod eller pakkede erythrocytter, eller blødning, der resulterer i et hæmoglobinfald på mere end 3 g/dl, eller et fald i hæmoglobin på mere end 4 g/dl (eller 12 % af hæmatokrit) uden identificeret blødningssted.

ACUITY major blødning blev defineret som ethvert af følgende: Intrakraniell, retroperitoneal, intraokulær, blødning på adgangsstedet, der kræver radiologisk eller kirurgisk indgreb, ≥ 5 cm diameter hæmatom på punkturstedet, reduktion i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 4 g/dl uden identificeret blødningssted, reduktion i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 3 g/dl med identificeret blødningssted, transfusion af et hvilket som helst blodprodukt.

Major blødning i HORIZONS-studiet blev defineret ved hjælp af ACUITY-skalaen.

TIMI major blødning blev defineret som intrakraniell blødning eller et fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 5 g/dl.

HeparinInduceret Trombocytopeni (HIT) og HeparinInduceret TrombocytopeniTromboseSyndrom (HIT/HITTS)

Kliniske studier med et lille antal patienter har givet begrænset viden om brug af Angiox hos patienter med HIT/HITTS.

Pædiatrisk population

I det kliniske studie TMC-BIV-07-01 var det farmakodynamiske respons, målt ved ACT, det samme som i undersøgelser hos voksne. ACT steg hos alle patienter – fra nyfødte til større børn samt voksne – i takt med stigende koncentration af bivalirudin. ACT *versus* koncentration tyder på en tendens til en lavere koncentration-responskurve for voksne sammenlignet med større børn (6 år til <16 år) og mindre børn (2 år til <6 år), og for større børn sammenlignet med spædbørn (31 dage til <24 måneder) og nyfødte (fødsel til 30 dage). Farmakodynamiske modeller indikerede, at denne virkning skyldes en højere ACT ved *baseline* hos nyfødte og spædbørn end hos større børn. De maksimale ACT-værdier for alle grupper (voksne og alle pædiatriske populationer) konvergerer dog mod det samme niveau i nærheden af en ACT på 400 sekunder. Den kliniske anvendelighed af ACT hos nyfødte og børn skal nøje overvejes under hensyntagen til deres hæmatologiske stade rent udviklingsmæssigt.

Der blev observeret trombotiske (9/110; 8,2 %) og større blødningshændelser (2/110; 1,8 %) i undersøgelsen. Andre hyppigt rapporterede bivirkninger var nedsat fodpuls, blødning ved kateterstedet, unormal puls og kvalme (henholdsvis 8,2 %, 7,3 %, 6,4 % og 5,5 %). 5 patienter havde et trombocytaltal efter *baseline* med en nadirværdi på <150.000 celler/ mm^3 , hvilket udgjorde et fald på ≥ 50 % i trombocytaltal i forhold til *baseline*. Alle 5 hændelser var forbundet med yderligere kardiale procedurer, hvor heparin blev anvendt som antikoagulant (n=3), eller med infektioner (n=2). En farmakokinetisk/farmakodynamisk populationsanalyse og en model for evaluering af eksponering og bivirkninger, som var baseret på data fra denne undersøgelse, har fastslået, at brug af voksendoser med plasmaniveauer, der ligner dem, som blev opnået hos voksne, hos børn er forbundet med færre trombotiske hændelser og ingen indvirkning på blødningshændelser (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af bivalirudin er blevet undersøgt og har vist sig at være lineære hos patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention og hos patienter med AKS.

Absorption

Biotilgængeligheden af bivalirudin ved intravenøs brug er fuldstændig og øjeblikkelig. Middel *steady state* koncentrationen af bivalirudin ved en konstant intravenøs infusion på 2,5 mg/kg legemsvægt/time er 12,4 µg/ml.

Fordeling

Bivalirudin fordeles hurtigt mellem blod og ekstracellulære væsker. *Steady state* distributionsvolumen er 0,1 l/kg. Bivalirudin binder sig ikke til plasmaproteiner (andre end trombin) eller til erythrocytter.

Biotransformation

Da bivalirudin er et peptid, forventes det at blive kataboliseret til dets bestanddele af aminosyrer med efterfølgende optagelse af aminosyrerne i kroppen. Bivalirudin metaboliseres af proteaser, inklusive trombin. Den primære metabolit, som fremkommer når Arg₃-Pro₄-bindingen af den N-terminale sekvens fraspaltes af trombin, er ikke aktiv på grund af tabet af affinitet til det katalytiske site på trombin. Cirka 20 % af bivalirudin udskilles uforandret i urinen.

Elimination

Koncentration/tids-profilen efter intravenøs administration er godt beskrevet ved en to-kompartiment model. Eliminationen følger en 1. ordens- proces med en terminal halveringstid på 25 ± 12 minutter hos patienter med normal nyrefunktion. Den relaterede clearance er cirka 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Nedsat leverfunktion

Bivalirudins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, men forventes at være uændret, idet bivalirudin ikke metaboliseres af leverenzymen som cytochrom P-450 isoenzymer.

Nedsat nyrefunktion

Den systemiske clearance af bivalirudin falder med den glomerulære filtrationsratio (GFR). Clearance af bivalirudin er ens hos patienter med normal nyrefunktion og hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Clearance er reduceret med cirka 20 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, og med 80 % hos dialyseafhængige patienter (Se Tabel 8).

Tabel 8. Farmakokinetiske parametre for bivalirudin hos patienter med normal og nedsat nyrefunktion.

Nyrefunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halveringstid (minutter)
Normal nyrefunktion (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Let nedsat nyrefunktion (60 - 89 ml/min)	3,4	22
Moderat nedsat nyrefunktion (30 - 59 ml/min)	2,7	34
Svært nedsat nyrefunktion (10 - 29 ml/min)	2,8	57
Dialyseafhængige patienter (der ikke er i dialyse)	1,0	3,5 timer

Ældre

Farmakokinetik er undersøgt hos ældre som en del af en nyrefarmakokinetik-undersøgelse. Dosisjustering i denne aldersgruppe bør foretages på basis af den enkeltes nyrefunktion, se pkt. 4.2.

Køn

Der er ingen kønsforskelle i bivalirudins farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Bivalirudins sikkerhed og farmakokinetiske og farmakodynamiske profil blev undersøgt i en klinisk undersøgelse med 110 pædiatriske patienter (nyfødte til <16 år), som gennemgik perkutane intravaskulære procedurer [TMC-BIV-07-01]. Den godkendte, vægtbaserede intravenøse bolusdosis til voksne på 0,75 mg/kg efterfulgt af infusion af 1,75 mg/kg/time blev undersøgt, og en farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse fandt, at responset svarede til det, der sås hos voksne, selv om bivalirudins vægtnormaliserede clearance (ml/min/kg) var højere hos nyfødte end hos større børn og faldt i takt med stigende alder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Toksicitet hos dyr udsat for gentagen eller kontinuerlig eksponering (fra 1 dag til 4 ugers behandlingsniveau med op til 10 gange klinisk *steady state* plasmakoncentration) var begrænset til overdreven farmakologisk virkning. Sammenligning af enkeltdosis- og flerdosisundersøgelser viste, at toksiciteten primært var relateret til varigheden af behandlingen. Alle bivirkninger, primære og sekundære, forårsaget af ekstraordinær stor farmakologisk aktivitet, var reversible. Bivirkninger forårsaget af forlænget fysiologisk stress som resultat af en non-hæmostatisk koagulationstilstand forekom ikke efter kort tids behandling – hvilket er sammenligneligt med klinisk brug - selv ved meget højere doser.

Bivalirudin er beregnet til korttidsbehandling, og der foreligger derfor ikke data på langtidskarcinogenicitets-potentialet af bivalirudin. Dog har bivalirudin ikke vist hverken mutagen eller klastogen virkning i de gennemførte standardundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol

Natriumhydroxid 2 % (til justering af pH).

6.2 Uforlideligheder

Nogle lægemidler bør ikke administreres intravenøst via det samme system som bivalirudin, da det resulterer i uklarheder, dannelse af mikropartikler eller udfældninger, der kan ses med det blotte øje i opløsningen. Det drejer sig om alteplase, amiodaron, amphotericin B, chlorpromazinhydrochlorid (HCl), diazepam, prochlorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vancomycin.

Følgende 6 lægemidler udviser koncentrationsafhængig uforlidelighed med bivalirudin. I Tabel 9 opsummeres kendte forlidelige og uforlidelige koncentrationer af disse stoffer. De lægemidler, der er uforlidelige med bivalirudin i højere koncentrationer er: Dobutaminhydrochlorid, famotidin, haloperidolactat, labetalolhydrochlorid, lorazepam og promethazin HCl.

Tabel 9. Lægemidler med koncentrationsafhængig uforlidelighed med bivalirudin.

Lægemidler	Forligelig dosiskonzentration	Uforligelig dosiskonzentration
Dobutaminhydrochlorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollactat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolhydrochlorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazinhydrochlorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Opbevaringstid

4 år

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 2 – 8 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil. Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Den fortyndede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Produktet bør ud fra en mikrobiologisk synsvinkel anvendes straks. Hvis den rekonstituerede/fortyndede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er blevet foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold..

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml engangshætteglas af type I glas lukket med en gummiprop (butyl) og en krympet aluminiumsring med forsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vejledning til klargøring

Opløsning, fortynding og indgivelse bør udføres under aseptiske forhold.

Tilsæt 5 ml sterilt vand til et hætteglas Angiox og vend hætteglasset forsigtigt, indtil alt tørstof er opløst og opløsningen syner helt klar.

Udtræk de 5 ml opløsning fra hætteglasset og fortynd i et totalt volumen på 50 ml ved tilsætning i enten en 5 % glucoseopløsning til injektion eller en 9 mg/ml natriumchloridopløsning til injektion (0,9 %), således at den endelige koncentration af bivalirudin bliver 5 mg/ml.

Den rekonstituerede/fortyndede opløsning bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning både efter tilsætning af de 5 ml samt efter den endelige fortynding til 50 ml. Opløsninger, der indeholder partikler, bør ikke anvendes.

Den rekonstituerede/fortyndede opløsning vil være klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/289/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20.09.2004
Dato for seneste fornyelse: 23.06.2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyrings-systemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

For at sikre korrekt anvendelse af Angiox og for at undgå medicineringsfejl skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle, som forventes at ordinere/bruge Angiox, oplæres i dosering og administration. Informationsmaterialet omfatter en diaspræsentation, doseringskort som beskrevet i foranstaltningerne til risikominimering i RMP samt kopi af produktresuméet. Informationsmaterialet vil blive benyttet i alle medlemslande til både indledende uddannelse og genuddannelse ved indberetninger om behandling med bolusdosis alene uden efterfølgende infusion.

Diassættet indeholder følgende vigtige oplysninger:

- Godkendt dosering til patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention (PCI): Det autoriserede og godkendte Angiox-dosisregime er en intravenøs bolusinjektion på 0,75 mg/kg legemsvægt straks efterfulgt af intravenøs infusion af 1,75 mg/kg/time som minimum under hele PCI-proceduren.
- Angiox skal administreres som bolusdosis straks efterfulgt af intravenøs infusion, også hvis der er planlagt en kortvarig PCI-procedure. Må ikke bruges uden fortynding.

- Til patienter, som gennemgår PCI, SKAL bivalirudin gives som en initial intravenøs bolus, der straks efterfølges af infusion. Dette dosisregime er påkrævet for at opnå og bevare den plasmakonzentration, der er nødvendig for en effektiv iskæmisk beskyttelse under PCI. På grund af bivalirudins korte halveringstid (25 minutter) vil manglende initiering af en infusion efter Angiox-bolus i løbet af få minutter medføre en plasmakonzentration, der er under det krævede niveau.
- I ImproveR-registeret blev bolusdosering (uden efterfølgende infusion) observeret i klinisk praksis i EU. Dette doseringsmønster var forbundet med øgede iskæmiske episoder på hospitalet (MACE). Sikkerhed og virkning ved dosering af ANGIOX indgivet som bolus uden efterfølgende infusion er ikke evalueret og frarådes – også ved en planlagt kortvarig PCI-procedure.
- Angiox er kontraindiceret til patienter med svær nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min) og til dialyseafhængige patienter.
- Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min) skal infusionshastigheden reduceres til 1,4 mg/kg/t. Bolusdosis er fortsat 0,75 mg/kg (eller 0,5 mg/kg til patienter, som fortsætter til PCI efter indgift af bivalirudin præ-*kat* lab (UA/NSTEMI)).

Doseringskortene indeholder følgende vigtige oplysninger:

- Angiox skal administreres som bolusdosis, der straks efterfølges af intravenøs infusion, også hvis der er planlagt en kortvarig PCI-procedure.
- Bivalirudin må ikke anvendes uden at være fortyndet.
- Tabel med dosering efter patientens legemsvægt.
- Angiox er kontraindiceret til patienter med svær nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min) og til dialyseafhængige patienter.
- Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min) skal infusionshastigheden reduceres til 1,4 mg/kg/t. Bolusdosis er fortsat 0,75 mg/kg (eller 0,5 mg/kg til patienter, som fortsætter til PCI efter indgift af bivalirudin præ-*kat* lab (UA/NSTEMI)).
- Kortfattede oplysninger om klargøring og vejledning i administration.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal blive enig om doseringskortet samt en kommunikationsplan med medlemsstatens relevante myndighed, før det distribueres i medlemsstaten.

Anvendelse af Angiox-doseringskortet anbefales som en hurtig referenceguide. Sundhedspersonale henvises til produktresuméet for Angiox, der indeholder alle oplysninger om dosering.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING/KARTON (indeholder 10 hætteglas)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Angiox 250 mg pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
bivalirudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 250 mg bivalirudin.
Efter rekonstitution: 1 ml indeholder 50 mg bivalirudin.
Efter fortynding: 1 ml indeholder 5 mg bivalirudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, natriumhydroxid 2 %

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Frysetørret pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Efter rekonstitution: Opbevares i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Efter fortynding: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/289/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Angiox 250 mg pulver til koncentrat
bivalirudin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 mg

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Angiox 250 mg pulver til koncentrat til injektionsvæske og infusionsvæske, opløsning bivalirudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Angiox
3. Sådan skal du bruge Angiox
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Angiox indeholder stoffet bivalirudin, som er et antitrombotisk lægemiddel. Antitrombotiske lægemidler forhindrer dannelsen af blodpropper (tromber).

Angiox anvendes til patienter:

- med brystmerter som skyldes en hjertesygdom (akut koronar syndrom – AKS)
- der skal have foretaget et kirurgisk indgreb, der skal forhindre tillukning af blodårerne (en ballonudvidelse og/eller en undersøgelse, der kaldes perkutan koronar intervention (PCI)).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Angiox

Brug ikke Angiox:

- hvis du er allergisk over for bivalirudin eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer i Angiox (angivet i punkt 6) eller hirudiner (andre blodfortyndende lægemidler).
- hvis du har eller for nylig har haft blødning fra mave, tarme, urinblære eller andre organer for eksempel opdaget ved blod i din urin eller afføring (ikke menstruation)
- hvis dit blod har vanskeligt ved at størkne (nedsat antal blodplader)
- hvis du har stærkt forhøjet blodtryk
- hvis du har betændelse i hjertet
- hvis du har svære nyreproblemer eller er dialysepatient.

Tal med din læge, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Angiox,

- hvis der opstår blødning (Angiox-behandling afbrydes, hvis dette sker). Under behandlingen vil din læge undersøge dig for tegn på blødning.
- hvis du tidligere er blevet behandlet med medicin, der ligner Angiox (f.eks. lepirudin).

- inden du får injektionen eller infusionen, vil din læge fortælle dig om kendetegnene ved allergiske reaktioner. Sådanne reaktioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- hvis du får strålebehandling af de blodkar, som forsyner hjertet med blod (behandlingen kaldes for beta- eller gamma-brakyterapi).

Når du er blevet behandlet med Angiox efter en hjertehændelse, skal du blive på hospitalet i mindst 24 timer, og du skal overvåges for symptomer eller tegn, der ligner dem, du havde i forbindelse med din hjertehændelse, og som medførte, at du blev indlagt på hospitalet.

Børn og unge

- hvis du er barn (under 18 år), vil denne medicin ikke være egnet til dig.

Brug af anden medicin sammen med Angiox

Fortæl det altid til lægen

- hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.
- hvis du bruger blodfortyndende medicin eller medicin til at forhindre dannelse af blodpropper (antikoagulantia eller antitrombotika, f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, acetylsalicylsyre, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger som blødning, hvis den tages samtidig med Angiox. Resultatet af din warfarinblodprøve (INR-prøve) kan påvirkes af Angiox.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Angiox må kun anvendes under graviditet, hvis det er tvingende nødvendigt. Din læge vil beslutte, om denne behandling er passende for dig. Hvis du ammer, vil din læge vurdere, om Angiox må anvendes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Virkningen af medicinen er kortvarig. Angiox er et hospitalsprodukt, og det er derfor usædvanligt, at det kan påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner.

Angiox indeholder natrium

Lægemidlet indeholder mindre end 23 mg natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige "natriumfri".

3. Sådan skal du bruge Angiox

Behandlingen med Angiox vil blive overvåget af en læge. Lægen vil fastlægge, hvor meget Angiox du skal have, samt tilberede medicinen.

Din kropsvægt og typen af behandling afgør, hvor stor dosis du får.

Dosis

For patienter med akut koronar syndrom (AKS), som behandles medicinsk, er den anbefalede startdosis:

0,1mg/kg kropsvægt som intravenøs indsprøjtning, efterfulgt af infusion (drop) i en vene på **0,25 mg/kg** kropsvægt i timen i op til 72 timer.

Hvis du **efter dette** skal gennemgå en særlig behandling, som kaldes perkutan koronar intervention (PCI), vil dosis blive øget til:

- 0,5 mg/kg legemsvægt som intravenøs indsprøjtning, efterfulgt af infusion (drop) i en vene på 1,75 mg/kg legemsvægt i timen så længe, PCI-behandlingen varer.
- Når indgrebet er afsluttet, kan infusionshastigheden sættes ned igen til **0,25 mg/kg** legemsvægt i timen i yderligere 4-12 timer.

Hvis du skal have en koronararterie-graft-operation, vil behandlingen med bivalirudin enten blive standset en time inden operationen, eller du vil modtage en ekstra dosis på **0,5 mg/kg** legemsvægt som indsprøjtning efterfulgt af infusion med **1,75 mg/kg** legemsvægt/time under hele operationen.

For patienter, der starter med perkutan koronar intervention (PCI), er den anbefalede startdosis:

- 0,75 mg/kg legemsvægt som indsprøjtning i en blodåre, efterfulgt umiddelbart af infusion (drop) i en blodåre af 1,75 mg/kg legemsvægt i timen mindst så længe, som PCI'en varer. Den intravenøse infusion kan fortsætte med denne dosis i op til 4 timer efter PCI'en, og hos STEMI-patienter (patienter, der har en alvorlig type hjerteanfald) bør den fortsætte med denne dosis i op til 4 timer. Infusionen kan efterfølges af infusion af en lavere dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt i yderligere 4-12 timer.

Nedsat nyrefunktion: Hvis du har nedsat nyrefunktion, kan dosisnedsættelse være nødvendig.

Hos ældre kan det være nødvendigt at reducere dosis, hvis de har nedsat nyrefunktion.

Lægen vil fastlægge, hvor lang tid behandlingen skal vare.

Angiox gives i en blodåre (aldrig i en muskel) først som en indsprøjtning og derefter efterfulgt af infusion (drop). Dette udføres af en læge med erfaring inden for behandling af hjertesygdomme.

Hvis du får for meget Angiox

Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles. Dette kan indbefatte afbrydelse af behandlingen og overvågning for tegn på bivirkninger.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis du får nogle af følgende, potentielt alvorlige bivirkninger:

- **mens du er indlagt på hospital: fortæl det til en læge eller sygeplejerske med det samme**
- **efter du har forladt hospitalet: kontakt din læge med det samme, eller søg omgående skadestue eller hospital**

De hyppigste (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) alvorlige bivirkninger ved behandling med Angiox er større blødning, der kan forekomme overalt inde i kroppen (f.eks. mave, fordøjelse (herunder opkastning af blod eller blod i afføringen), abdomen, lunger, lyske, blære, hjerte, øjne, ører, næse eller hjerne). Det kan i sjældne tilfælde medføre slagtilfælde eller døden. Hævelse eller smerter i lysken eller armen, rygsmerter, blå mærker, hovedpine, hoste blod op, lyserød eller rød urin,

svædtendens, mathedsfornemmelse eller svimmelhed på grund af lavt blodtryk kan være tegn på indre blødninger. Der er større sandsynlighed for, at blødning sker, når Angiox bruges sammen med andre antikoagulanter eller antitrombotiske lægemidler (se pkt. 2 'Det skal du vide, før du begynder at bruge Angiox').

- Blødning eller blå mærker på punktursted (efter PCI-behandling) kan være smertefulde. Det kan i sjældne tilfælde kræve operation for at reparere blodåren i lysken (fistel, pseudoaneurysme) (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer). Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) kan antallet af blodplader være lavt, hvilket kan forværre enhver blødning. Blødende gummer (ikke almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) er normalt ikke alvorligt.
- Allergiske reaktioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) og normalt ikke alvorlige, men kan blive alvorlige under visse omstændigheder og kan i sjældne tilfælde medføre døden på grund af lavt blodtryk (shock). De kan begynde med begrænsede symptomer, såsom kløe, hudrødme, udslæt eller små buler på huden. Reaktionerne kan blive alvorligere med kløe i halsen, strammende fornemmelse omkring halsen, hævelse af øjne, ansigt, tunge eller læber, pibende vejrtrækning (stridor) eller åndedrætsbesvær (hiven efter vejret).
- Blodprop (trombose) er en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), som kan resultere i alvorlige eller dødelige komplikationer som f.eks. hjerteanfald. Blodprop omfatter også blodprop i hjertets blodårer (koronararterietrombose eller i en stent, der føles som et hjerteanfald, der også kan være dødelig) eller blodprop i kateteret. Begge er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).

Hvis du får nogen af følgende (potentielt mindre alvorlige) bivirkninger:

- **mens du er indlagt på hospital: fortæl det til en læge eller sygeplejerske**
- **efter du har forladt hospitalet: søg først råd hos lægen. Hvis du ikke kan kontakte lægen, skal du omgående søge skadestue eller hospital**

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- mindre blødning

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lavt antal blodlegemer (anæmi)
- blå mærker (hæmatom)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- kvalme og/eller opkastning

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- højere resultat af warfarinblodprøven (INR-test) (se punkt 2, Brug af anden medicin sammen med Angiox)
- angina eller brystmerter
- langsom puls (hjerterytme)
- hurtig puls (hjerterytme)
- stakåndethed
- intet eller langsomt tilbageløb (reperfusionsskade): dårlig blodstrøm i hjertets blodårer, efter at de har været åbnet igen

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Eftersom Angiox kun gives på hospitalet, er opbevaring af Angiox sundhedspersonalets ansvar.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på glas og karton efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Frysetørret pulver: Opbevares under 25 °C.

Den rekonstituerede opløsning: Opbevares i køleskab (2 - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Den fortyndede opløsning: Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs til svagt gul.

Lægen vil kontrollere opløsningen inden brug og smide den ud, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Angiox indeholder

Aktivt stof: bivalirudin.

Hvert hætteglas indeholder 250 mg bivalirudin.

Efter rekonstitution (tilsætning af 5 ml vand til injektion i hætteglasset for at opløse pulveret) indeholder 1 ml 50 mg bivalirudin.

Efter fortynding (blanding af 5 ml af den rekonstituerede opløsning i en infusionspose [samlet mængde på 50 ml] med glucoseopløsning eller natriumchloridopløsning) indeholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol og natriumhydroxid 2 % (til pH-justering)

Udseende og pakningsstørrelser

Angiox er et pulver til koncentrat til injektions- eller infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Angiox er et hvidt til råhvidt pulver i et hætteglas.

Angiox fås i pakninger med 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

TYSKLAND

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

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) 61777410
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

Ελλάδα

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

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

Österreich

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

Polska

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

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

Κύπρος
THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ:
Τηλ: +357-22677710

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Sundhedspersonalet skal se de fuldstændige oplysninger om ordinerings i produktresuméet.

Angiox er indiceret som antikoagulant til voksne patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention (PCI), herunder patienter med myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI), som skal have foretaget primær PCI.

Angiox er også indiceret til behandling af voksne med ustabil angina/ myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI) enten i tilfælde af akut eller tidligt indgreb.

Angiox bør administreres sammen med acetylsalicylsyre og clopidogrel.

Vejledning til klargøring

Opløsning, fortynding og indgivelse bør udføres under aseptiske forhold.

Tilsæt 5 ml steril vand til et hætteglas Angiox, og vend hætteglasset forsigtigt, indtil alt tørstof er opløst, og opløsningen syner helt klar.

Udtræk de 5 ml opløsning fra hætteglasset, og fortynd i et totalt volumen på 5 % 50 ml glucoseopløsning til injektion eller en 9 mg/ml natriumchloridopløsning til injektion (0,9 %), således at den endelige koncentration af bivalirudin bliver 5 mg/ml.

Den rekonstituerede/fortyndede opløsning bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning både efter tilsætning af de 5 ml samt efter den endelige fortynding til 50 ml. Opløsninger, der indeholder partikler, bør ikke anvendes.

Den rekonstituerede/fortyndede opløsning vil være klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Uforligeligheder

Følgende lægemidler bør ikke administreres intravenøst via det samme system som bivalirudin, da det resulterer i uklarheder, dannelse af mikropartikler eller udfældninger, der kan ses med det blotte øje i opløsningen. Det drejer sig om alteplase, amiodaron HCl, amphotericin B, chlorpromazinhydrochlorid (HCl), diazepam, prochlorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vancomycin HCl.

Følgende 6 lægemidler udviser koncentrationsafhængig uforligelighed med bivalirudin. Se pkt. 6.2, der indeholder en oversigt over forligelige og uforligelige koncentrationer af disse stoffer. De lægemidler, der er uforligelige med med bivalirudin i højere koncentrationer, er: Dobutaminhydrochlorid, famotidin, haloperidollactat, labetalolhydrochlorid, lorazepam og promethazin HCl.

Kontraindikationer

Angiox er kontraindiceret hos patienter med:

- en kendt overfølsomhed over for bivalirudin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for hirudiner
- aktiv blødning eller øget blødningsrisiko på grund af hæmostaseforstyrrelser og/eller irreversible koagulationsforstyrrelser
- alvorlig ukontrolleret hypertension
- subakut bakteriel endocarditis
- svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) samt hos dialyseafhængige patienter (se pkt. 4.3 i produktresuméet).

Dosering

Patienter, der skal have foretaget PCI, herunder patienter med myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI), der skal have foretaget primær PCI

Til patienter, som skal have foretaget PCI, er den anbefalede dosis bivalirudin en intravenøs bolus på 0,75 mg/kg legemsvægt, direkte efterfulgt af intravenøs infusion af 1,75 mg/kg legemsvægt/time som minimum til afsluttet PCI. Infusionen med 1,75 mg/kg legemsvægt/time kan forlænges i op til 4 timer efter PCI og med en reduceret dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt/time i yderligere 4-12 timer, hvis det er klinisk relevant. Hos STEMI-patienter bør infusionen med 1,75 mg/kg legemsvægt/time fortsættes i op til 4 timer efter PCI og med en reduceret dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt /time i yderligere 4-12 timer, hvis det er klinisk relevant (se pkt. 4.4).

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt efter primær PCI for tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI).

Til medicinske patienter med akut koronart syndrom (AKS) er den anbefalede startdosis bivalirudin en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg legemsvægt efterfulgt af infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time. Patienter, der skal have medicinsk behandling, kan fortsætte med infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time, i op til 72 timer.

Hvis den medicinske patient fortsætter til PCI, bør der inden proceduren indgives en bolus yderligere på 0,5 mg bivalirudin per kg legemsvægt, og dosis skal øges til 1,75 mg/kg legemsvægt/time under selve proceduren. Efter PCI kan den reducerede dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt/time - fortsættes i 4-12 timer, hvor det er klinisk relevant.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graft-bypass (CABG) uden brug af pumpe, skal fortsat have intravenøs infusion af bivalirudin op til operationstidspunktet. Umiddelbart før operation administreres en bolus på 0,5 mg/kg legemsvægt efterfulgt af intravenøs infusion på 1,75 mg/kg legemsvægt/time under hele operationsforløbet.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graft-bypass (CABG) med brug af pumpe, skal fortsat have intravenøs infusion med bivalirudin op til 1 time før operation, hvorefter infusionen afbrydes, og patienten behandles med ufraktioneret heparin (UFH).

For at sikre en hensigtsmæssig administration af bivalirudin skal det helt opløste, rekonstituerede og fortyndede præparat blandes grundigt før anvendelse (se pkt. 6). Bolusdosis skal indgives hurtigt intravenøst for at sikre, at hele bolusdosis når patienten, før proceduren starter.

Intravenøse infusionsslanger skal primes med bivalirudin for at sikre kontinuitet i lægemiddelinfusionen efter administration af bolusdosis.

Infusionen skal initieres straks efter administration af bolusdosis for at sikre dosering af patienten før proceduren og kontinuerligt uden afbrydelser under hele proceduren. Sikkerheden og virkningen af en bolusdosis af bivalirudin uden efterfølgende infusion er ikke evalueret og frarådes – også ved en planlagt kortvarig PCI.

Stigning i aktiveret koagulationstid (ACT) kan benyttes som tegn på, at en patient har fået bivalirudin.

Nedsat nyrefunktion

Angiox er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) samt hos dialyseafhængige patienter (se pkt. 4.3).

Dosis ved AKS (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg legemsvægt/time infusion) skal ikke reduceres hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens.

Ved PCI (uanset om der er initieret behandling for AKS med bivalirudin) bør infusionshastigheden nedsættes til 1,4 mg/kg legemsvægt/time hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min). Bolusdosis skal bibeholdes som beskrevet ovenfor ved AKS eller PCI.

Nedsat leverfunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig.

(Fuldstændige oplysninger om dosering findes i pkt. 4.2 i produktresuméet)

Opbevaringstid

4 år

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 2 – 8 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil. Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Den fortyndede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.