

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin.

Nach Verdünnen enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrates).

Weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Angiox ist als Antikoagulans für erwachsene Patienten bestimmt, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, einschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sich einer primären PCI unterziehen.

Angiox ist auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI) bei einem Notfalleingriff oder wenn eine frühzeitige Intervention vorgesehen ist, zugelassen.

Angiox soll mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Angiox sollte von einem Arzt mit Erfahrungen in der koronaren Akutbehandlung oder auf dem Gebiet der perkutanen Koronarintervention angewendet werden.

Dosierung

Patienten unter PCI, einschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sich einer primären PCI unterziehen

Die empfohlene Dosis von Bivalirudin für Patienten, die mittels einer PCI behandelt werden, besteht aus einer intravenösen Bolusgabe von 0,75 mg/kg Körpergewicht und einer sich hieran unmittelbar anschließenden intravenösen Infusion mit einer Dosis von 1,75 mg/kg Körpergewicht/h mindestens für die Dauer des Eingriffs. Die Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde kann, nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation, bis zu vier Stunden nach der PCI fortgeführt und weitere 4-12 Stunden mit einer verringerten Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht fortgeführt werden. Bei STEMI-Patienten sollte die Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde bis zu 4 Stunden nach der PCI fortgeführt werden und danach mit einer verringerten Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht/Stunde für weitere 4-12 Stunden, nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollen nach einer primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden.

Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI)

Die empfohlene Initialdosis von Bivalirudin bei medizinisch behandelten Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) ist eine intravenöse Bolusgabe von 0,1 mg/kg gefolgt von einer Infusion von 0,25 mg/kg/h. Bei Patienten, die medizinisch behandelt werden, kann die Infusion mit 0,25 mg/kg/h bis zu 72 Stunden fortgesetzt werden. Falls bei dem medizinisch behandelten Patienten in weiterer Folge eine PCI durchgeführt wird, sollte ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin vor dem Eingriff gegeben und die Infusion für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden. Nach der PCI kann nach klinischen Erfordernissen wieder die reduzierte Infusionsdosis von 0,25 mg/kg/h für 4 bis 12 Stunden aufgenommen werden.

Für Patienten, die sich einer Bypassoperation der Koronararterie (CABG) ohne Herz-Lungen-Maschine unterziehen, soll die intravenöse Infusion mit Bivalirudin bis zum Eingriff fortgesetzt werden. Unmittelbar vor dem Eingriff soll eine Bolusgabe von 0,5 mg/kg verabreicht werden, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 1,75 mg/kg/h für die Dauer des Eingriffs.

Für Patienten, die einer Bypassoperation der Koronararterie (CABG) mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, soll die intravenöse Infusion mit Bivalirudin bis eine Stunde vor dem Eingriff fortgesetzt werden. Danach ist die Infusion zu beenden und der Patient soll mit unfractioniertem Heparin (UFH) weiterbehandelt werden.

Zur Gewährleistung einer sachgemäßen Verabreichung von Bivalirudin sollte das vollständig aufgelöste, rekonstituierte und verdünnte Arzneimittel vor der Anwendung sorgfältig gemischt werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Bolusdosis ist zur Gewährleistung, dass der gesamte Bolus den Patienten vor Beginn des Verfahrens erreicht, rasch intravenös zu verabreichen.

Die intravenösen Infusionsleitungen sind mit Bivalirudin vorzuspülen, um eine kontinuierliche Arzneimittelgabe nach der Verabreichung des Bolus zu gewährleisten.

Die Infusionsdosis soll unmittelbar nach der Bolusgabe initiiert werden, um die Abgabe an den Patienten vor dem Verfahren und die weitere ununterbrochene Abgabe für die Dauer des Verfahrens sicherzustellen. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer ausschließlichen Bolusgabe von Bivalirudin ohne die sich anschließende Infusion wurde nicht bewertet und wird selbst bei Planung kurzer PCI-Verfahren nicht empfohlen.

Eine Verlängerung der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) kann als Hinweis herangezogen werden, dass dem Patienten Bivalirudin verabreicht wurde.

Der durchschnittliche ACT-Wert liegt 5 Minuten nach der Gabe eines Bivalirudin-Bolus bei 365 ± 100 Sekunden. Ist die ACT nach 5 Minuten auf unter 225 Sekunden verkürzt, sollte eine zweite Bolusgabe von 0,3 mg/kg erfolgen.

Sobald der ACT-Wert mehr als 225 Sekunden beträgt, ist eine weitere Überwachung nicht mehr erforderlich, vorausgesetzt, die 1,75 mg/kg/h Infusionsdosis wird richtig verabreicht.

Wird eine unzureichende ACT-Verlängerung beobachtet, besteht die Möglichkeit eines Medikationsfehlers, wie zum Beispiel ein unzureichendes Mischen von Angiox oder ein Fehler des Infusionssystems.

Das arterielle Schleusensystem kann zwei Stunden nach Beendigung der Infusion mit Bivalirudin ohne weitere Kontrollen der Antikoagulation entfernt werden.

Anwendung mit anderen Antikoagulanzen

Bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen, soll die begleitende Standardtherapie vor Einweisung ins Krankenhaus Clopidogrel beinhalten und kann auch die frühzeitige Gabe von UFH umfassen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Angiox kann 30 Minuten nach Beendigung der intravenösen Gabe von unfractioniertem Heparin oder 8 Stunden nach Beendigung der subkutanen Gabe von niedermolekularem Heparin eingeleitet werden.

Angiox kann in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Inhibitor angewendet werden. Für weitere Informationen betreffend die Anwendung von Bivalirudin mit oder ohne einen GPIIb/IIIa-Inhibitor, siehe Abschnitt 5.1.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung (GFR <30 ml/min) und auch bei dialysepflichtigen Patienten ist Angiox kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosis bei akutem Koronarsyndrom (Bolus 0,1 mg/kg, Infusion 0,25 mg/kg/h) sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht angepasst werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30-59 ml/min), die einer PCI unterzogen werden (ob mit Bivalirudin gegen AKS behandelt oder nicht), sollte eine niedrigere Infusionsrate von 1,4 mg/kg/h eingesetzt werden. Die Bolusdosis sollte von der oben beschriebenen Dosierung bei AKS oder PCI nicht verändert werden.

Patienten mit Nierenschädigung sind aufgrund der reduzierten Clearance von Bivalirudin bei diesen Patienten während einer PCI, sorgfältig auf klinische Anzeichen einer Blutung zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Beträgt die ACT nach 5 Minuten weniger als 225 Sekunden, ist eine zweite Bolusdosis von 0,3 mg/kg zu verabreichen und die ACT 5 Minuten nach Gabe der zweiten Bolusdosis erneut zu prüfen.

Wird eine unzureichende ACT-Verlängerung beobachtet, ist an die Möglichkeit eines Medikationsfehlers, wie zum Beispiel an unangemessenes Mischen von Angiox oder an Fehler des Infusionssystems, zu denken.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Pharmakokinetische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Verstoffwechslung von Bivalirudin über die Leber begrenzt ist. Daher wurden bei Patienten mit Leberinsuffizienz spezifische Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bivalirudin nicht durchgeführt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist aufgrund der altersbedingten Verschlechterung der Nierenfunktion wegen des hohen Blutungsrisikos erhöhte Vorsicht geboten. Dosisanpassungen sollten in dieser Altersgruppe auf Basis der Nierenfunktion erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt zurzeit keine Indikation für die Anwendung von Angiox bei Kindern unter 18 Jahren und eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Angiox ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Angiox sollte zunächst zu einer Lösung von 50 mg/ml Bivalirudin rekonstituiert werden. Das rekonstituierte Material wird dann auf ein Gesamtvolumen von 50 ml weiter verdünnt, um eine Lösung von 5 mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

Das rekonstituierte und verdünnte Produkt ist vor der Gabe gründlich zu mischen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Angiox ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Hirudine
- aktiven Blutungen oder erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund einer Störung des Hämostasesystems und/oder irreversiblen Gerinnungsstörungen.
- schwerer unkontrollierter Hypertonie
- subakuter bakterieller Endokarditis.
- schwerer Nierenschädigung (GFR <30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angiox ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär anwenden.

Hämorrhagien

Die Patienten sind während der Behandlung sorgfältig auf Symptome und Anzeichen einer Blutung zu überwachen, besonders wenn Bivalirudin in Kombination mit einem anderen Antikoagulans verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Auch wenn bei PCI-Patienten unter Bivalirudin die meisten Blutungen an arteriellen Punktionsstellen auftreten, können bei Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, während der Behandlung prinzipiell überall Blutungen auftreten. Ein unklarer Hämatokrit-, Hämoglobin- oder Blutdruckabfall kann auf eine Blutung hindeuten. Besteht der Verdacht auf eine Blutung, oder wird eine Blutung beobachtet, ist die Behandlung abubrechen.

Für Bivalirudin ist kein Antidot bekannt, seine Wirkung lässt aber schnell nach ($T_{1/2}$ ist 25 ± 12 Minuten).

Länger andauernde Bivalirudin-Infusionen nach PCIs, in den empfohlenen Dosen, waren nicht mit einer erhöhten Blutungsrate verbunden (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinierte Gabe mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen

Es ist davon auszugehen, dass die kombinierte Gabe mit Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Bivalirudin in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem Antikoagulans verabreicht wird, sind die klinischen und biologischen Hämostaseparameter regelmäßig zu überwachen.

Bei Patienten, die Warfarin einnehmen und mit Bivalirudin behandelt werden, sollte eine Überwachung des INR-Werts (*International Normalised Ratio*) in Erwägung gezogen werden, um sicherzustellen, dass der Wert nach Absetzen der Behandlung mit Bivalirudin wieder das vor der Behandlung bestehende Niveau erreicht.

Überempfindlichkeit

Über allergische Überempfindlichkeitsreaktionen wurde in klinischen Prüfungen gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$) berichtet. Vorsichtsmaßnahmen zur Behandlung allergischer Reaktionen sollten getroffen werden. Die Patienten sind über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Brustenge, Keuchatmung, Hypotonie und Anaphylaxie aufzuklären. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Standards für eine Schockbehandlung zu befolgen. Nach der Markteinführung wurde sehr selten ($\leq 1/10.000$) über das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten von positiven Bivalirudin-Antikörpern im Verlauf der Behandlung ist selten. Es wurde kein ursächlicher klinischer Zusammenhang mit dem Auftreten allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen gesichert. Bei Patienten, die in der Vergangenheit mit Lepirudin behandelt wurden und bei denen sich Lepirudin-Antikörper entwickelt haben, ist Vorsicht geboten.

Akute Stentthrombose

Akute Stentthrombosen (<24 Stunden) wurden bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen, beobachtet und wurde durch Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR) behandelt (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Die meisten dieser Fälle waren nicht tödlich. Dieses erhöhte Risiko einer akuten Stentthrombose wurde in den ersten 4 Stunden nach Abschluss des Verfahrens bei Patienten beobachtet, bei denen entweder die Infusion von Bivalirudin am Ende des Verfahrens abgesetzt wurde oder deren Infusion mit einer verringerten Dosis von 0,25 mg/kg/h fortgesetzt worden war (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen mindestens 24 Stunden in einer Einrichtung bleiben, die für ischämische Komplikationen ausgerüstet ist, und sie sollen nach der primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden.

Brachytherapie

Eine Thrombusbildung unter PCI wurde während einer Brachytherapie mit Gammastrahlern und Angiox beobachtet.

Angiox ist während einer Brachytherapie mit Betastrahlern mit Vorsicht anzuwenden.

Sonstiger Bestandteil

Angiox enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern einschließlich Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban durchgeführt. Die Ergebnisse weisen auf keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln hin.

Basierend auf dem Wissen über den Wirkmechanismus der kombinierten Anwendung von Antikoagulanzen (Heparin, Warfarin, Thrombolytika oder Thrombozytenaggregationshemmer) kann davon ausgegangen werden, dass diese Wirkstoffe die Blutungsgefahr erhöhen.

Bei der Kombination von Bivalirudin mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen sind die klinischen und biologischen Hämostaseparameter in jedem Fall regelmäßig zu kontrollieren.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Bivalirudin in der Schwangerschaft liegen nur im begrenzten Umfang oder keine entsprechenden Daten vor. Die tierexperimentellen Untersuchungen sind in Bezug auf Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Angiox sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, solange der klinische Zustand der Schwangeren die Behandlung mit Bivalirudin nicht erforderlich macht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bivalirudin in die Muttermilch übergeht. Angiox ist während der Stillzeit mit Vorsicht anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Angiox hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

- Die häufigsten schwerwiegenden und tödlichen Nebenwirkungen sind starke Blutungen (Blutungen an der Zugangsstelle und an anderen Stellen, einschließlich intrakranielle Blutungen) und Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Schock. Koronararterienthrombose und Koronarstentthrombose mit Myokardinfarkt, sowie Katheterthrombose wurden selten berichtet. Fehler bei der Anwendung können zu einer tödlichen Thrombose führen.
- Bei Patienten, die Warfarin erhalten, wird der INR durch die Gabe von Bivalirudin erhöht.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen für Bivalirudin aus den HORIZONS-, ACUTY- und REPLACE-2-Studien und der Anwendungsbeobachtung sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse aufgeführt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen für Bivalirudin aus den HORIZONS-, ACUTY- und REPLACE-2-Studien und der Anwendungsbeobachtung

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Verringerter Hämoglobinwert	Thrombozytopenie, Anämie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich- keit, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und Schock, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.0001.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Intrakranielle Blutung	
Augen- erkrankungen				Intraokulare Blutung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Ohrblutung	
Herz- erkrankungen				Herztamponade, Perikardiale Blutung, Myokardinfarkt, Koronararterien-thrombose, Bradykardie, Ventrikuläre Tachykardie, Angina pectoris, Schmerzen im Brustraum	
Gefäß- erkrankungen	Leichte Blutungen an einer beliebigen Stelle	Schwere Blutungen an einer beliebigen Stelle, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang	Hämatom, Hypotonie	Koronarstent-thrombose, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang, Thrombose, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang, Arteriovenöse Fistel, Katheter-thrombose, Gefäßpseudo-aneurysma	Kompartment-syndrom ^{a, b}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Epistaxis, Hämoptysis, Pharyngeale Blutung	Lungenblutung, Dyspnoe ^a	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts			Gastrointestinale Blutung (einschließlich Hämatemesis, Melaena, ösophageale Blutung, anale Blutung), Retroperitoneale Blutung, Zahnfleischbluten, Übelkeit	Peritoneale Blutung, Retroperitoneales Hämatom, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Ekchymose		Hautausschlag, Urtikaria	
Skelett-muskulatur und Bindegewebs-erkrankungen				Rücken-schmerzen, Leistenschmerzen	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Blutung an der Zugangsstelle, Hämatom an der Gefäßpunktions- stelle ≥5 cm, Hämatom an der Gefäßpunktions- stelle <5 cm		Reaktionen an der Injektionsstelle (Beschwerden an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Punktionsstelle)	
Untersuchungen				INR erhöht ^d	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Reperforations- verletzung (kein oder langsamer Rückfluss), Prellung	

a. UAWs, die in der Anwendungsbeobachtung identifiziert wurden

b. Kompartmentsyndrom wurde als Komplikation eines Unterarmhämatoms nach Gabe von Bivalirudin über den radialen Zugangsweg in der Anwendungsbeobachtung berichtet

c. Weitere Einzelheiten zur Stentthrombose finden sich in Abschnitt 4.8. Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die primärer PCI unterzogen werden). Anweisungen zur Überwachung von akuter Stentthrombose, siehe Abschnitt 4.4.

d. Abschnitt 4.4 beschreibt Vorsichtsmaßnahmen zur INR-Überwachung bei gleichzeitiger Verabreichung von Bivalirudin und Warfarin.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

In allen klinischen Studien wurden Daten zu Blutungen getrennt von den Nebenwirkungen erhoben; diese sind in Tabelle 6 mit den für jede Studie benutzten Definitionen für Blutungen zusammengefasst.

Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen)

Thrombozyten, Blutungen und Gerinnung

In der HORIZONS-Studie kam es häufig zu schweren und leichten Blutungen (≥1/100 und <1/10). Die Häufigkeit schwerer und leichter Blutungen war bei den Patienten unter Bivalirudin signifikant geringer als bei den Patienten unter Heparin plus einem GP IIb/IIIa-Inhibitor. Die Häufigkeit schwerer Blutungen ist in Tabelle 6 gezeigt. Schwere Blutungen traten am häufigsten an der Einstichstelle der Schleuse auf. Das häufigste Ereignis war ein Hämatom mit einer Größe <5 cm an der Einstichstelle.

In der HORIZONS-Studie wurde Thrombozytopenie bei 26 (1,6 %) der mit Bivalirudin behandelten Patienten und bei 67 (3,9 %) der Patienten unter Heparin plus einem GP IIb/IIIa-Inhibitor berichtet. Diese mit Bivalirudin behandelten Patienten erhielten alle gleichzeitig Acetylsalicylsäure, alle außer 1 erhielten Clopidogrel und 15 erhielten darüber hinaus auch einen GP IIb/IIIa-Inhibitor.

Die ACUTY-Studie (Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI))

Die folgenden Angaben basieren auf den Daten einer klinischen Studie bei 13819 Patienten mit AKS: 4612 waren randomisiert auf Bivalirudin allein, 4604 waren randomisiert auf Bivalirudin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor und 4603 waren randomisiert auf entweder unfractioniertem Heparin oder

Enoxaparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor. Sowohl in der Bivalirudin-Gruppe als auch in den mit Heparin behandelten Vergleichsgruppen kam es bei Frauen sowie bei Patienten über 65 Jahren häufiger zu unerwünschten Ereignissen als bei männlichen oder jüngeren Patienten.

Bei etwa 23,3 % der Patienten trat unter Bivalirudin zumindest ein unerwünschtes Ereignis und bei 2,1 % eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auf. Die Nebenwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklassen in Tabelle 1 angeführt.

Thrombozyten, Blutungen und Blutgerinnung

Für die ACUTY-Studie wurden Daten zu Blutungen getrennt von den Nebenwirkungen erhoben.

Eine schwere Blutung wurde definiert als eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle, retroperitoneale, intraokuläre Blutung oder Blutung im Punktionsbereich, die eine radiologische oder chirurgische Intervention erforderte, Hämatom mit Durchmesser ≥ 5 cm an der Punktionsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 4 g/dl ohne offensichtliche Blutungsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 3 g/dl mit bekannter Blutungsstelle, Reoperation aufgrund einer Blutung, Anwendung von Blutprodukten zur Transfusion. Als leichte Blutungen wurde jedes beobachtete Blutungsereignis definiert, das nicht die Kriterien für eine schwere Blutung erfüllte. Leichte Blutungen traten sehr häufig ($\geq 1/10$), schwere Blutungen häufig auf ($\geq 1/100$ und $< 1/10$).

Die Raten schwerer Blutungen sind in Tabelle 6 für das Intention-to-treat-Kollektiv und in Tabelle 7 für das Per-Protokoll-Kollektiv (Patienten, die Clopidogrel und Acetylsalicylsäure erhalten) gezeigt. Sowohl leichte als auch schwere Blutungen traten unter Bivalirudin alleine signifikant seltener auf als in den Gruppen mit Heparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor und Bivalirudin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor. Ähnliche Reduktionen von Blutungen wurden bei Patienten festgestellt, die von Heparin-basierten Therapien auf Bivalirudin umgestellt wurden (N = 2078).

Zu starken Blutungen kam es am häufigsten im Punktionsbereich der arteriellen Schleuse. Weitere, weniger häufig beobachtete Blutungslokalisationen, die bei mehr als 0,1 % (gelegentlich) auftraten, waren "sonstige" Punktionsstellen, retroperitoneal, gastrointestinal, Ohr, Nase oder Hals.

Thrombozytopenie wurde bei 10 mit Bivalirudin behandelten Patienten in der ACUTY-Studie beschrieben (0,1 %). Die Mehrzahl dieser Patienten erhielten gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und 6 dieser 10 Patienten erhielten außerdem auch einen GP IIb/IIIa-Inhibitor. Mortalität wurde bei diesen Patienten nicht beobachtet.

Die REPLACE-2-Studie (Patienten, die sich einer PCI unterziehen)

Die folgenden Angaben basieren auf den Daten einer klinischen Studie mit Bivalirudin bei 6000 Patienten, die sich einer PCI unterzogen. Die Hälfte dieser Patienten wurde mit Bivalirudin behandelt (REPLACE-2). Sowohl in der Bivalirudin-Gruppe als auch in den mit Heparin behandelten Vergleichsgruppen kam es bei Frauen sowie bei Patienten über 65 Jahren häufiger zu unerwünschten Ereignissen als bei männlichen oder jüngeren Patienten.

Bei etwa 30 % der Patienten trat unter Bivalirudin zumindest ein unerwünschtes Ereignis und bei 3 % eine Nebenwirkung auf. Die Nebenwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklassen in Tabelle 1 aufgeführt.

Thrombozyten, Blutungen und Blutgerinnung

Für die REPLACE-2 -Studie wurden Daten zu Blutungen getrennt von den unerwünschten Ereignissen erhoben. Die Raten schwerer Blutungen für das Intent-to-treat-Kollektiv sind in Tabelle 6 gezeigt.

Als schwere Blutungen galten laut Definition die folgenden Ereignisse: intrakranielle Hämorrhagie, retroperitoneale Hämorrhagie, Blutverlust, der eine Transfusion von mindestens zwei Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat erforderlich machte oder Blutungen, die einen Abfall der

Hämoglobinwerte von mindestens 3 g/dl zur Folge hatten oder ein Rückgang der Hämoglobinwerte um mehr als 4 g/dl (bzw. 12 % des Hämatokrits) ohne Identifizierung der Blutungsstelle. Als leichte Hämorrhagien wurde jedes beobachtete Blutungsereignis definiert, das nicht die Kriterien für eine schwere Blutung erfüllte. Leichte Blutungen traten sehr häufig ($\geq 1/10$), schwere Blutungen häufig auf ($\geq 1/100$ und $< 1/10$).

Sowohl leichte als auch schwere Blutungen traten unter Bivalirudin signifikant weniger häufig auf als in der Vergleichsgruppe unter Heparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor. Zu starken Blutungen kam es am häufigsten im Punktionsbereich der arteriellen Schleuse. Weitere, weniger häufig beobachtete Blutungslokalisationen, die bei mehr als 0,1 % (gelegentlich) auftraten, waren "sonstige" Punktionsstellen, retroperitoneal, gastrointestinal, Ohr, Nase oder Hals.

In REPLACE-2 trat bei 20 der mit Bivalirudin behandelten Patienten eine Thrombozytopenie auf (0,7 %). Die meisten dieser Patienten erhielten gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und 10 von 20 Patienten erhielten auch einen GP IIb/IIIa Inhibitor.

Die Mortalitätsrate lag bei diesen Patienten bei Null.

Akute kardiale Ereignisse

Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen)

Die folgenden Angaben basieren auf einer klinischen Studie mit Bivalirudin an Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen; 1800 Patienten wurden nur auf Bivalirudin randomisiert und 1802 wurden auf Heparin plus einen GP IIb/IIIa-Inhibitor randomisiert. In der mit Heparin plus einem GP IIb/IIIa-Inhibitor behandelten Gruppe wurden häufiger Nebenwirkungen berichtet als in der mit Bivalirudin behandelten Gruppe.

Insgesamt traten bei 55,1 % der Patienten unter Bivalirudin mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei 8,7 % eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ein. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklasse in Tabelle 1 aufgeführt. Die Häufigkeit von Stentthrombose innerhalb der ersten 24 Stunden betrug 1,5 % bei Patienten unter Bivalirudin und 0,3 % bei Patienten unter UFH plus GP IIb/IIIa Inhibitor ($p=0,0002$). In jeder Studiengruppe trat jeweils ein Todesfall nach akuter Stentthrombose auf. Die Häufigkeit von Stentthrombose zwischen 24 Stunden und 30 Tagen betrug 1,2 % bei Patienten in der Bivalirudin-Gruppe und 1,9 % bei Patienten in der UFH plus GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe ($p=0,1553$). Insgesamt traten 17 Todesfälle nach subakuten Stentthrombosen auf, 3 in der Bivalirudin-Gruppe und 14 in der UFH plus GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe. Im Hinblick auf die Stentthromboseraten nach 30 Tagen ($p=0,3257$) und 1 Jahr ($p=0,7754$) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung mit bis zum 10-fachen der empfohlenen Dosis wurden in klinischen Prüfungen berichtet. Bolus-Einzeldosen von Bivalirudin von bis zu 7,5 mg/kg wurden ebenfalls berichtet. Bei einigen berichteten Fällen von Überdosierung wurden Blutungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist die Behandlung mit Bivalirudin sofort abubrechen und der Patient engmaschig auf Anzeichen einer Blutung zu überwachen.

Im Falle einer schweren Blutung ist die Behandlung mit Bivalirudin sofort abubrechen. Ein Antidot für Bivalirudin ist nicht bekannt, jedoch ist Bivalirudin hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Direkte Thrombininhibitoren, ATC-Code: B01AE06.

Wirkmechanismus

Angiox enthält Bivalirudin, einen direkten und spezifischen Thrombininhibitor, der sowohl am katalytischen Zentrum als auch an der Anionenbindungsregion von Thrombin bindet, unabhängig davon, ob Thrombin in der flüssigen Phase oder an Gerinnsel gebunden vorliegt.

Thrombin spielt bei der Entwicklung einer Thrombose eine zentrale Rolle. Es spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere auf und aktiviert Faktor XIII zu Faktor XIIIa. Hierdurch kann lösliches Fibrin durch eine kovalente Bindung quervernetzt werden und so den Thrombus stabilisieren. Darüber hinaus aktiviert Thrombin die Faktoren V und VIII, wodurch die Produktion von Thrombin weiter stimuliert wird. Thrombin aktiviert zusätzlich Thrombozyten und bewirkt ihre Aggregation und die Freisetzung von Substanzen, die in thrombozytären Granula gespeichert sind. Bivalirudin hemmt jede dieser Thrombinwirkungen.

Die Bindung von Bivalirudin an Thrombin, und damit dessen Wirkung, ist reversibel, weil Thrombin seinerseits die Bindung von Bivalirudin-Arg₃-Pro₄ langsam aufspaltet, wodurch sich die Funktion des aktiven Zentrums von Thrombin regeneriert. Bivalirudin fungiert also anfänglich als vollständig nicht-kompetitiver Thrombininhibitor, geht jedoch im Laufe der Zeit in einen kompetitiven Inhibitor über. Hierdurch können die zu Beginn gehemmten Thrombinmoleküle mit anderen Gerinnungsfaktoren interagieren und falls erforderlich koagulieren.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Bivalirudin sowohl lösliches (freies) als auch gerinnselgebundenes Thrombin hemmt. Bivalirudin bleibt wirksam und wird nicht durch von Thrombozyten freigesetzte Produkte neutralisiert.

In-vitro-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Bivalirudin die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Thrombinzeit (TT) und die Prothrombinzeit (PT) des normalen Humanplasmas konzentrationsabhängig verlängert. Darüber hinaus induzierte Bivalirudin keine Thrombozyten-Aggregationsreaktion gegen Serum von Patienten, bei denen es in der Vergangenheit zu heparininduzierter Thrombozytopenie/heparininduziertem Thrombose-Syndrom (HIT/HITTS) gekommen war.

Bei gesunden Probanden und bei Patienten zeigt Bivalirudin eine dosis- und konzentrationsabhängige antikoagulatorische Wirkung, die durch die Verlängerung von ACT, aPTT, PT, INR und TT belegt wird. Eine intravenöse Anwendung von Bivalirudin führt innerhalb von Minuten zu einer messbaren Antikoagulation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Bivalirudin lassen sich mit Hilfe von Gerinnungsparametern wie der ACT beurteilen. Der ACT-Wert korreliert positiv mit der Dosis und Plasmakonzentration des verabreichten Bivalirudins. Daten von 366 Patienten weisen darauf hin, dass die ACT durch eine Begleitbehandlung mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor nicht beeinträchtigt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien führte Bivalirudin nachweislich zu einer adäquaten Antikoagulation während der PCI.

Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen)

Bei der HORIZONS-Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Einfachblindstudie mit zwei Gruppen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bivalirudin bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI mit Implantation entweder eines Stents mit langsamer Freisetzung von Paclitaxel (TAXUS™) oder eines ansonsten identischen unbeschichteten blanken Metallstents (Express2™) unterzogen. Insgesamt wurden 3602 Patienten randomisiert, entweder auf Bivalirudin (1800 Patienten) oder auf unfractioniertes Heparin plus einen GP IIb/IIIa-Inhibitor (1802 Patienten). Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, wobei zweimal so viele Patienten (ca. 64 %) eine Loading-Dosis Clopidogrel von 600 mg als eine Loading-Dosis Clopidogrel von 300 mg erhielten. Ungefähr 66 % der Patienten wurden mit unfractioniertem Heparin vorbehandelt.

Die Bivalirudin-Dosis in HORIZONS war dieselbe wie in der REPLACE-2 Studie (0,75 mg/kg Bolus gefolgt von einer Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde). Insgesamt wurden 92,9 % der behandelten Patienten einer primären PCI als primäre Behandlungsstrategie unterzogen.

Die Auswertung und die Ergebnisse für die HORIZONS-Studie nach 30 Tagen sind für das Gesamtkollektiv (ITT) in Tabelle 2 gezeigt. Die Ergebnisse nach 1 Jahr entsprechen den Ergebnissen nach 30 Tagen.

Die Definitionen für Blutungen und die Resultate der HORIZONS-Studie sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 2. Ergebnisse der HORIZONS-Studie nach 30 Tagen (Intent-to-treat-Kollektiv)

Endpunkt	Bivalirudin (%)	Unfractioniertes Heparin + GP IIb/IIIa-Inhibitor (%)	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert*
	N = 1800	N = 1802		
<u>Zusammengesetzter Endpunkt nach 30 Tagen</u>				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Schwere Blutungen ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	<0,0001
Ischämische Komponenten				
Tod jedweder Ursache	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
Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
Schlaganfall	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

*Überlegenheits-p-Wert.¹ Schwere unerwünschte kardiale/ischämische Ereignisse (MACE) waren definiert als Auftreten eines der folgenden: Tod, Reinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes.² Schwere Blutungen waren nach der ACUTY-Blutungsskala definiert.

ACUTY-Studie (Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI))

Die ACUTY-Studie war eine prospektive, randomisierte Open-Label-Studie von Bivalirudin mit oder ohne GP IIb/IIIa-Inhibitor (Arm B bzw. C) versus unfractioniertes Heparin oder Enoxaparin mit GP IIb/IIIa-Inhibitor (Arm A) bei 13819 Patienten mit AKS mit hohem Risiko.

In den Armen B und C der ACUTY-Studie war die empfohlene Dosis von Bivalirudin ein initialer intravenöser Bolus von 0,1 mg/kg nach Randomisierung, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 0,25 mg/kg/h - je nach den klinischen Erfordernissen - während der Angiographie.

Falls bei den Patienten nachfolgend eine PCI durchgeführt wurde, sollte ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin gegeben und die intravenöse Infusionsrate für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden.

Im Arm A der ACUTY-Studie wurde unfractioniertes Heparin oder Enoxaparin gemäß den relevanten Richtlinien für die Behandlung von akutem Koronarsyndrom (AKS) in Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI) verabreicht. Patienten in Arm A und B wurden auch randomisiert, um einen GP IIb/IIIa-Inhibitor entweder vor Beginn der Angiographie (zum Zeitpunkt der Randomisierung) oder bei der PCI zu erhalten. Insgesamt erhielten 356 (7,7 %) Patienten aus Arm C auch einen GP IIb/IIIa-Inhibitor.

In der ACUTY-Studie waren die Charakteristika von Hochrisikopatienten, die eine Angiographie innerhalb von 72 Stunden erforderten, gleichmäßig über die 3 Behandlungsarme verteilt. Ungefähr 77 % der Patienten hatten eine wiederkehrende Ischämie, ca. 70 % hatten dynamische EKG-Veränderungen oder erhöhte kardiale Biomarker, ca. 28 % hatten Diabetes und ungefähr 99 % aller Patienten unterzogen sich innerhalb von 72 Stunden einer Angiographie.

Nach der angiographischen Untersuchung wurden die Patienten entweder medikamentös behandelt (33 %), oder einer PCI (56 %) oder einer CABG (11 %) unterzogen. Zusätzliche aggregations-hemmende Therapien, die in der Studie verwendet wurden, schlossen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ein.

Die primäre Analyse und die Ergebnisse aus der ACUTY-Studie für den 30-Tage- und den 1-Jahresendpunkt für die Gesamtpopulation (ITT) und für die Patienten, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll (vor der Angiographie bzw. vor der PCI) erhielten, werden in Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3. ACUITY-Studie: 30-Tage- und 1-Jahr-Risiko-Differenz für den kombinierten ischämischen Endpunkt und seine Komponenten für die Gesamtpopulation (ITT)

	Gesamtpopulation (ITT)				
	Arm A UFH/Enox +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=4603) %	Arm B Bival +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=4604) %	B – A Risiko Diff. (95 % KI)	Arm C Bival allein (N=4612) %	C – A Risiko Diff. (95 % KI)
30-Tage					
Kombinierte Ischämie	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Tod	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
MI	4,9	5,0	0,04 (-0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
Ungeplante Revaskul.	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1-Jahr					
Kombinierte Ischämie	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Tod	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
MI	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Ungeplante Revaskul.	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Tabelle 4. ACUITY-Studie; 30-Tage- und 1-Jahr-Risiko-Differenz für den kombinierten ischämischen Endpunkt und seine Komponenten für Patienten, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll erhielten*

	Patienten, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll erhielten				
	Arm A UFH/Enox +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=2842) %	Arm B Bival +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=2924) %	B – A Risiko Diff. (95 % KI)	Arm C Bival allein (N=2911) %	C – A Risiko Diff. (95 % KI)
30-Tage					
Kombinierte Ischämie	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Tod	1,4	1,4	-0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
MI	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
Ungeplante Revaskul.	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1-Jahr					
Kombinierte Ischämie	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Tod	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Ungeplante Revaskul.	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

*Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

Die Häufigkeit von Blutungen sowohl nach der ACUITY- als auch der TIMI-Skala bis zu Tag 30 für das Intent-to-treat-Kollektiv ist in Tabelle 6 gezeigt. Die Häufigkeit von Blutungen sowohl nach der ACUITY- als auch der TIMI-Skala bis zu Tag 30 für das Per-Protokoll-Kollektiv ist in Tabelle 7 gezeigt. Der Vorteil von Bivalirudin gegenüber UFH/Enoxaparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor im Hinblick auf Blutungsereignisse wurde nur in der Gruppe unter Bivalirudin-Monotherapie beobachtet.

Die REPLACE-2-Studie (Patienten, die sich einer PCI unterziehen)

Die 30-Tage-Ergebnisse, basierend auf Vierfach- und Dreifach-Endpunkten einer randomisierten Doppelblind-Studie mit über 6000 Patienten, die sich einer PCI unterzogen (REPLACE-2), sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Definitionen für Blutungen und die Resultate aus der REPLACE-2-Studie sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 5. REPLACE-2-Studie Ergebnisse: 30-Tages-Endpunkte ("Intention-to-treat"- und Per-Protokoll-Population)

Endpunkt	Intention-to-treat		Per-Protokoll	
	Bivalirudin (N=2994) %	Heparin + GPIIb/IIIa- Inhibitor (N=3008) %	Bivalirudin (N=2902) %	Heparin + GPIIb/IIIa- Inhibitor (N=2882) %
Vierfach-Endpunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Dreifach-Endpunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponenten:				
Tod	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Schwere Blutung** (basierend auf nicht-TIMI-Kriterien – siehe Abschnitt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Dringende Revaskularisation	1,2	1,4	1,2	1,3

* ohne die Komponente schwere Blutung **p<0,001

Tabelle 6. Rate schwerer Blutungen in klinischen Studien mit Bivalirudin, Endpunkten bis zu Tag 30 für die Intent-to-treat-Kollektive

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/IIIa Inhibitor (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa Inhibitor (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800	N = 4604	N = 3008	N = 4603	N = 1802
Schwere Blutung gemäß Definition im Protokoll	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI Schwere (Nicht- CABG) Blutung	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparin wurde nur in ACUITY als Vergleichspräparat verwendet.

Tabelle 7. ACUITY-Studie: Blutungen bis zu Tag 30 für die Patientenpopulation, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll erhielt*

	UFH/Enox + GP IIb/IIIa Inhibitor (N= 2842) %	Bival + GP IIb/IIIa Inhibitor (N=2924) %	Nur Bival (N=2911) %
ACUITY-Skala schwere Blutung	5,9	5,4	3,1
TIMI-Skala schwere Blutung	1,9	1,9	0,8

*Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

Definitionen für Blutungen

Schwere **REPLACE-2**-Blutungen waren definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung, Blutverlust mit anschließender Transfusion von mindestens zwei Einheiten Vollblut oder Erythrozyten-Konserven oder Blutung mit resultierender Verminderung des Hämoglobinspiegels um mehr als 3 g/dl oder Verminderung des Hämoglobinspiegels um mehr als 4 g/dl (oder 12 % des Hämatokrits) ohne bekannte Blutungsstelle.

Eine **ACUITY schwere Blutung** war definiert als eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle, retroperitoneale, intraokuläre Blutung oder Blutung im Punktionsbereich, die eine radiologische oder chirurgische Intervention erforderte, Hämatom mit Durchmesser ≥ 5 cm an der Punktionsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 4 g/dl ohne offensichtliche Blutungsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 3 g/dl mit bekannter Blutungsstelle, Reoperation aufgrund einer Blutung, Anwendung von Blutprodukten zur Transfusion. Eine **schwere Blutung in der HORIZONS-Studie** wurde ebenfalls mit der ACUITY-Skala definiert. Eine **TIMI schwere Blutung** wurde definiert als intrakranielle Blutung oder als Abfall des Hämoglobinspiegels von ≥ 5 g/dl

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) und heparininduzierte Thrombozytopenie-Thrombose Syndrome (HIT/HITS)

Klinische Studien mit einer kleinen Anzahl an Patienten lieferten begrenzte Informationen über die Anwendung von Angiox bei Patienten mit HIT/HITS.

Kinder und Jugendliche

In der klinischen Studie TMC-BIV-07-01 stimmte das gemäß ACT gemessene pharmakodynamische Ansprechen mit dem in Erwachsenenstudien überein. Der ACT-Wert stieg bei allen Patienten – von Neugeborenen bis hin zu älteren Kindern und Erwachsenen – mit steigenden Bivalirudinkonzentrationen an. Die Daten im Hinblick auf ACT-Wert vs. Konzentration legen bei Erwachsenen im Vergleich zu älteren Kindern (6 bis <16 Jahre) und jüngeren Kindern (2 bis <6 Jahre) bzw. bei älteren Kindern im Vergleich zu Kleinkindern (31 Tage bis <24 Monate) und Neugeborenen (Geburt bis 30 Tage) einen Trend zu einer niedrigeren Konzentrationsreaktionskurve nahe. Pharmakodynamische Modelle wiesen darauf hin, dass diese Wirkung auf einen höheren ACT-Wert bei Baseline bei Neugeborenen und Kleinkindern als bei älteren Kindern zurückzuführen ist. Die maximalen ACT-Werte verlaufen in allen Gruppen (Erwachsenen- und alle Kindergruppen) jedoch konvergent auf einem ähnlichen Niveau in der Nähe eines ACT-Werts von 400 Sekunden. Der klinische Nutzen von ACT bei Neugeborenen und Kindern sollte in Anbetracht ihres hämatologischen Entwicklungsstadiums mit Vorsicht betrachtet werden.

In der Studie wurden thrombotische Ereignisse (9/110, 8,2 %) und schwere Blutungen (2/110, 1,8 %) beobachtet. Weitere häufig gemeldete unerwünschte Ereignisse waren ein verminderter Fußpuls, Blutungen an der Katheterstelle, ein abnormaler Puls und Übelkeit (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % bzw. 5,5 %). Bei fünf Patienten fiel die Zahl der Blutplättchen post-Baseline auf einen Tiefpunkt von <150.000 Zellen/mm³ herab, was einer Abnahme der Zahl der Blutplättchen von ≥ 50 % gegenüber Baseline entsprach. Alle fünf Ereignisse gingen einher mit zusätzlichen kardialen

Antikoagulationstherapien mit Heparin (n=3) oder Infektionen (n=2). Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse der Population wie auch ein Bewertungsmodell der Exposition und unerwünschter Ereignisse auf der Grundlage der Daten dieser Studie kamen zu dem Schluss, dass die Anwendung der Erwachsenenendosis, mit Plasmaspiegeln ähnlich denen bei Erwachsenen, bei pädiatrischen Patienten mit einer niedrigeren Zahl thrombotischer Ereignisse ohne Auswirkung auf Blutungsereignisse verbunden war (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin wurden bei Patienten evaluiert, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen sowie bei Patienten mit AKS. Man stellte fest, dass diese Eigenschaften linear sind.

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Bivalirudin bei intravenöser Anwendung ist vollständig und unmittelbar. Die mittlere Steady-state-Konzentration von Bivalirudin liegt nach konstanter intravenöser Infusion von 2,5 mg/kg/h bei 12,4 µg/ml.

Verteilung

Bivalirudin verteilt sich rasch zwischen Plasma und extrazellulärer Flüssigkeit. Das Steady-state-Verteilungsvolumen beträgt 0,1 l/kg. Bivalirudin bindet weder an Plasmaproteine (ausgenommen Thrombin) noch an rote Blutkörperchen.

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Bivalirudin als Peptid einen Katabolismus in seine Aminosäurenbestandteile mit anschließender Wiederverwertung der Aminosäuren im Körper-Pool durchläuft. Bivalirudin wird mit Hilfe von Proteasen, u.a. Thrombin, verstoffwechselt. Der primäre Metabolit, der aus der Spaltung der Arg₃-Pro₄-Bindung der N-terminalen Sequenz durch Thrombin resultiert, ist aufgrund des Verlusts seiner Affinität zum katalytischen Zentrum von Thrombin nicht wirksam. Etwa 20 % von Bivalirudin werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Der Konzentrations-Zeit-Verlauf nach intravenöser Anwendung lässt sich anschaulich durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben. Die Elimination erfolgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einem Prozess erster Ordnung mit einer terminalen Halbwertszeit von 25 ± 12 Minuten. Hieraus resultiert eine Clearance von $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Leberinsuffizienz

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin sind bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Es werden allerdings keine Veränderungen erwartet, da Bivalirudin nicht durch Leberenzyme wie die Cytochrom-P-450-Isoenzyme verstoffwechselt wird.

Niereninsuffizienz

Die systemische Clearance von Bivalirudin nimmt mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ab. Die Bivalirudin-Clearance ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz ist die Clearance um ca. 20 %, bei dialysepflichtigen Patienten um 80 % verringert (Tabelle 8).

Tabelle 8 Pharmakokinetische Parameter von Bivalirudin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.

Nierenfunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halbwertszeit (Minuten)
Normale Nierenfunktion (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Leichte Niereninsuffizienz (60-89 ml/min)	3,4	22
Mittelschwere Niereninsuffizienz (30-59 ml/min)	2,7	34
Schwere Niereninsuffizienz (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialysepflichtige Patienten (Dialysepause)	1,0	3,5 Stunden

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde im Rahmen von Untersuchungen zur renalen Pharmakokinetik studiert. Eine Dosisanpassung in dieser Altersgruppe sollte auf Basis der Nierenfunktion vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2.)

Geschlecht:

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin zeigen keine geschlechtsspezifischen Wirkungen.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit 110 pädiatrischen Teilnehmern (Neugeborene bis Kinder <16 Jahren), die sich perkutanen intravaskulären Eingriffen unterzogen, wurden die Sicherheit und das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil von Bivalirudin evaluiert [TMC-BIV-07-01]. Untersucht wurde die zugelassene gewichts-basierte intravenöse Bolusgabe von 0,75 mg/kg für Erwachsene, gefolgt von einer Infusion von 1,75 mg/kg/Stunde. Die pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse ergab ein mit Erwachsenen vergleichbares Ansprechen, wobei aber die gewichtsnormalisierte Clearance (ml/min/kg) von Bivalirudin bei Neugeborenen höher als bei älteren Kindern war und mit zunehmendem Alter abnahm.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Toxizität bei Tieren bei wiederholter oder kontinuierlicher Exposition (1 Tag bis 4 Wochen bei einer Exposition bis zum 10-fachen der klinischen Steady-state-Plasmakonzentration) beschränkte sich auf überschießende pharmakologische Wirkungen. Ein Vergleich der Studien mit einmaliger und wiederholter Anwendung ergab, dass eine Toxizität hauptsächlich im Zusammenhang mit der Expositionsdauer stand. Alle primären und sekundären Nebenwirkungen infolge einer überschießenden pharmakologischen Wirkung waren reversibel. Nebenwirkungen infolge einer längerfristigen physiologischen Belastung als Reaktion auf eine nicht-homöostatische Koagulation wurden nach kurzfristiger Exposition vergleichbar derjenigen bei der klinischen Anwendung, selbst bei sehr viel höherer Dosierung, nicht beobachtet.

Bivalirudin ist zur kurzzeitigen Anwendung vorgesehen. Daher liegen keine Langzeitdaten über das kanzerogene Potenzial von Bivalirudin vor. In Standardtests auf solche Wirkungen zeigte Bivalirudin kein mutagenes oder klastogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol

Natriumhydroxid-Lösung (2%) (zur pH-Anpassung).

6.2 Inkompatibilitäten

Die folgenden Arzneimittel dürfen nicht über denselben intravenösen Zugang wie Bivalirudin angewendet werden, da dies zu einer Trübung, Mikropartikelbildung oder starken Präzipitation führt: Alteplase, Amiodaron HCL, Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid (HCL), Diazepam, Prochlorperazinedisilat, Reteplase, Streptokinase und Vancomycin HCL.

Die folgenden sechs Arzneimittel weisen dosiskonzentrationsabhängige Inkompatibilitäten mit Bivalirudin auf. Tabelle 9 zeigt eine Zusammenfassung kompatibler und inkompatibler Konzentrationen dieser Verbindungen. Die folgenden Arzneimittel sind mit Bivalirudin bei höheren Konzentrationen inkompatibel: Dobutaminhydrochlorid, Famotidin, Haloperidollactat, Labetalolhydrochlorid, Lorazepam und Promethazinhydrochlorid.

Tabelle 9. Arzneimittel mit dosiskonzentrationsabhängigen Inkompatibilitäten mit Bivalirudin.

Arzneimittel mit Dosis-konzentrationsabhängigen Inkompatibilitäten	Kompatible Konzentrationen	Inkompatible Konzentrationen
Dobutamin-HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollactat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol-HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazin-HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen. Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Angiox ist ein gefriergetrocknetes Pulver in Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Typ-1-Glas zu 10 ml, die mit einem Butylgummistopfen verschlossen und einer Kappe aus gepresstem Aluminium versiegelt sind.

Angiox ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Zubereitung

Die Zubereitung und die Anwendung von Angiox sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke werden in eine Durchstechflasche Angiox gegeben und leicht geschwenkt bis sich alles vollständig aufgelöst hat und die Lösung klar ist.

5 ml werden aus der Durchstechflasche entnommen und mit 5%iger Glucoselösung zur Injektion oder mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion in einem Gesamtvolumen von 50 ml weiterverdünnt, um eine Endkonzentration von 5 mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbungen zu kontrollieren. Lösungen, die Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach gelbe Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/289/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.09.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST(SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Zur Gewährleistung des korrekten Gebrauchs von Angiox und zur Vermeidung von Medikationsfehlern soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass alle, die erwartungsgemäß Angiox verschreiben /verwenden, in der Dosierung und Anwendung geschult werden. Zum Unterrichtsmaterial gehören ein Foliensatzvortrag, Dosierungskarten gemäß der Beschreibung in den Maßnahmen zur Risikominimierung im RMP sowie eine Kopie der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Das Unterrichtsmaterial kommt in allen Mitgliedstaaten sowohl zur ersten Einweisung als auch zu Nachschulung im Falle von Berichten über Dosierung nur mit Bolus ohne nachfolgende Infusion zur Anwendung.

Der Foliensatz enthält die folgende wichtige Information:

- Genehmigte Dosis bei Patienten, die einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen werden: Die lizenzierte und genehmigte Dosierung für Angiox ist eine

intravenöse (i.v.) Bolusinjektion von 0,75 mg/kg Körpergewicht und unmittelbar danach eine intravenöse Infusion von 1,75 mg/kg/Stunde für zumindest die Dauer der PCI.

- Angiox muss als Bolus mit unmittelbar anschließender intravenöser Infusion verabreicht werden, auch wenn ein kurzer PCI-Eingriff geplant ist. Nicht ohne Verdünnung verwenden.
- Bei Patienten, die PCI unterzogen werden, MUSS Bivalirudin zunächst als intravenöser Bolus mit unmittelbar anschließender Infusion verabreicht werden. Diese Dosierung ist notwendig, damit die erforderliche Plasmakonzentration für effektiven Schutz vor Ischämie während der PCI erzielt wird und erhalten bleibt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Bivalirudin (25 Minuten) führt eine Nichteinleitung einer Infusion nach der Angiox-Bolusgabe innerhalb weniger Minuten zu einer Plasmakonzentration, die unter dem erforderlichen Spiegel liegt.
- Im ImproveR-Register wurde festgestellt, dass in der klinischen Praxis in der EU die Bolusdosierung (ohne nachfolgende Infusion) verabreicht wird. Dieses Dosierungsmuster wurde mit vermehrten ischämischen Ereignissen im Krankenhaus (MACE) assoziiert. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Bolusgabe ohne nachfolgende Infusionsdosis von ANGIOX wurde nicht beurteilt und wird nicht empfohlen, auch wenn nur ein kurzer PCI-Eingriff geplant ist.
- Angiox ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min) und bei dialyseabhängigen Patienten kontraindiziert.
- Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min) sollte die Infusionsrate auf 1,4 mg/kg/h reduziert werden. Die Bolusdosis bleibt bei 0,75 mg/kg (oder 0,5 mg/kg bei Patienten, die nach Erhalt von Bivalirudin vor dem Katheterlabor (UA/NSTEMI) auf PCI übergehen) gleich.

Die Dosierungskarten enthalten die folgende wichtige Information

- Angiox muss als Bolus unmittelbar gefolgt von einer intravenösen Infusion verabreicht werden, auch wenn ein kurzer PCI-Eingriff geplant ist.
- Bivalirudin erst nach Verdünnung verwenden.
- Information über Dosierung nach Körpergewicht des Patienten in Tabellenform.
- Angiox ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min) und bei dialyseabhängigen Patienten kontraindiziert.
- Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min) sollte die Infusionsrate auf 1,4 mg/kg/h reduziert werden. Die Bolusdosis bleibt bei 0,75 mg/kg (oder 0,5 mg/kg bei Patienten, die nach Erhalt von Bivalirudin vor dem Katheterlabor (UA/NSTEMI) auf PCI übergehen) gleich.
- Kurze Information über Vorbereitungs- und Anwendungsanweisungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll vor dem Vertrieb in einem Mitgliedsstaat die Dosierungskarte zusammen mit einem Kommunikationsplan mit der zuständigen Behörde des jeweiligen Mitgliedsstaats abstimmen.

Die Verwendung der Angiox-Dosierungskarte wird zur schnellen Bezugnahme empfohlen. Es wird empfohlen, dass sich medizinische Fachkräfte für ausführliche Information über die Dosierung auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Angiox beziehen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Packung mit 10 Durchstechflaschen).

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung
Bivalirudin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin
Nach Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin
Nach Verdünnung enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Natriumhydroxid-Lösung (2%)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEIS ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Gefriergetrocknetes Pulver: Nicht über 25°C lagern

Rekonstituierte Lösung: Im Kühlschrank aufbewahren (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

The Medicines Company UK Ltd.
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VEREINIGTES KÖNIGREICH

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/289/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates
Bivalirudin
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung Bivalirudin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Angiox und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Angiox beachten?
3. Wie ist Angiox anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Angiox aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST ANGIOX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Angiox, ein antithrombotisches Arzneimittel, enthält eine Substanz mit der Bezeichnung Bivalirudin. Antithrombotika sind Arzneimittel, die die Entstehung von Blutgerinnseln (Thrombose) verhindern.

Angiox wird zur Behandlung bei folgenden Patienten angewendet:

- Patienten mit Brustschmerzen aufgrund einer Herzerkrankung (akute Koronarsyndrome - AKS)
- Patienten, die zur Behandlung von Verschlüssen in den Blutgefäßen operiert werden (Angioplastie und/oder perkutane Koronarangioplastie - PCI).

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ANGIOX BEACHTEN?

Angiox darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Bivalirudin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Hirudine (oder andere blutverdünnende Arzneimittel) sind.
- wenn Sie Blutungen in Magen, Darm, Blase oder anderen Organen haben oder kürzlich hatten, z.B. wenn Ihnen Blut (ausgenommen Menstruationsblut) in Ihrem Stuhl oder Urin aufgefallen ist.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Blutgerinnung (verminderte Anzahl von Blutplättchen) haben oder hatten.
- wenn Sie stark erhöhten Bluthochdruck haben.
- wenn Sie eine Infektion des Herzmuskels oder der Herzklappen (Endokarditis) haben.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Angiox anwenden:

- wenn Blutungen auftreten (in diesem Fall wird die Behandlung mit Angiox abgebrochen). Ihr Arzt wird Sie während der gesamten Behandlung auf Anzeichen von Blutungen kontrollieren.
- wenn Sie bereits einmal mit ähnlichen Arzneimitteln wie Angiox (z.B. Lepirudin) behandelt wurden.
- Vor dem Beginn der Injektion oder Infusion wird Sie Ihr Arzt über die möglichen Zeichen einer allergischen Reaktion informieren. Solche Reaktionen treten gelegentlich auf (sie können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)
- wenn Sie einer Strahlenbehandlung der Gefäße, die das Herz mit Blut versorgen, unterzogen wurden (diese Behandlung wird Beta- oder Gamma-Brachytherapie genannt).

Wenn Sie aufgrund eines kardialen Ereignisses mit Angiox behandelt wurden, sollten Sie mindestens 24 Stunden im Krankenhaus bleiben und Sie sollten auf Symptome oder Zeichen überwacht werden, die denen ähneln, die Sie an Ihr kardiales Ereignis erinnern und zur Einweisung in das Krankenhaus geführt haben.

Kinder und Jugendliche

- wenn Sie ein Kind sind (unter 18 Jahre) ist dieses Arzneimittel für Sie nicht geeignet.

Anwendung von Angiox zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden,
- wenn Sie Arzneimittel zur Blutverdünnung oder Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln (Antikoagulanzen oder Antithrombotika, z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) anwenden.

Diese Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Angiox das Risiko für Nebenwirkungen wie Blutungen erhöhen. Ihr Warfarin-Bluttestergebnis (INR-Test) kann durch Angiox beeinflusst werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Angiox sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig notwendig. Ihr Arzt wird entscheiden, ob diese Behandlung für Sie geeignet ist oder nicht. Wenn Sie stillen, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Angiox angewendet werden sollte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist bekannt, dass die Wirkungen dieses Arzneimittels nur kurz anhalten. Angiox wird nur bei Patienten angewendet, die im Krankenhaus sind. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Angiox enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. WIE IST ANGIOX ANZUWENDEN?

Ihre Behandlung mit Angiox wird von einem Arzt überwacht. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Angiox Ihnen verabreicht wird und wird das Arzneimittel vorbereiten.

Die Dosis, die Ihnen gegeben wird, hängt von Ihrem Körpergewicht und von der Art der Therapie ab, die Sie erhalten.

Dosierung

Für Patienten mit akuten Koronarsyndromen (AKS), die medizinisch behandelt werden, beträgt die empfohlene **Startdosis:**

- 0,1 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Injektion, gefolgt von einer Infusion (Tropflösung) in die Vene mit 0,25 mg/kg Körpergewicht pro Stunde für bis zu 72 Stunden.

Falls Sie danach eine Behandlung mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) benötigen, wird die Dosierung folgendermaßen erhöht:

- 0,5 mg/kg Körpergewicht für die intravenöse Injektion, gefolgt von einer Infusion in die Vene mit 1,75 mg/kg Körpergewicht pro Stunde für die Dauer der PCI.
- Wenn diese Behandlung beendet ist, kann die Infusion weitere 4 bis 12 Stunden lang wieder auf **0,25 mg/kg** Körpergewicht pro Stunde reduziert werden.

Wenn Sie sich einer Koronararterien-Bypassoperation unterziehen müssen, wird die Behandlung mit Bivalirudin entweder eine Stunde vor der Operation abgebrochen oder Sie erhalten eine zusätzliche Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht durch Injektion und eine anschließende Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht pro Stunde für die Dauer des Eingriffs.

Für Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) beginnen, beträgt die empfohlene Dosis:

- **0,75 mg/kg** Körpergewicht als intravenöse Injektion, unmittelbar gefolgt von einer Infusion (Tropf) in eine Vene mit **1,75 mg/kg** Körpergewicht pro Stunde, mindestens für die Dauer der PCI. Die intravenöse Infusion kann nach der PCI in dieser Dosierung bis zu 4 Stunden fortgesetzt werden; bei Patienten mit einem schweren Herzinfarkt (STEMI) sollte die Infusion in dieser Dosierung bis zu 4 Stunden fortgesetzt werden. Anschließend kann weitere 4 bis 12 Stunden lang eine Infusion mit einer geringeren Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Falls Sie Nierenprobleme haben, muss Ihre Dosis von Angiox unter Umständen reduziert werden.

Bei älteren Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion muss die Dosis eventuell verringert werden.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie behandelt werden sollen.

Angiox ist zur Injektion bestimmt, gefolgt von einer Infusion (Tropflösung) in eine Vene (niemals in einen Muskel). Dies wird von einem Arzt vorgenommen und überwacht, der Erfahrung bei der Betreuung von Patienten mit Herzkrankheiten hat.

Wenn Sie eine höhere Dosis von diesem Arzneimittel erhalten haben, als Sie sollten

Ihr Arzt wird entscheiden, welche Behandlung notwendig ist, einschließlich des Absetzens des Arzneimittels und der Überwachung auf Zeichen schädlicher Wirkungen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn eine der folgenden potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

- **während Sie im Krankenhaus sind: informieren Sie sofort den Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**
- **nach Ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus: setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf.**

Die häufigste (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) schwerwiegende Nebenwirkung von Angiox sind starke Blutungen, die an jeder beliebigen Stelle im Körper auftreten können (z.B. Magen, Verdauungssystem (einschließlich Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl), Bauch, Lunge, Leiste, Blase, Herz, Augen, Ohr, Nase oder Gehirn). Diese können **selten** zu einem Schlaganfall führen oder tödlich sein. Schwellungen oder Schmerzen in der Leiste oder im Arm, Rückenschmerzen, Hämatome, Kopfschmerzen, Bluthusten, pinkfarbener oder roter Urin, Schweißausbrüche, Schwächegefühl, Übelkeit oder Schwindel aufgrund von niedrigem Blutdruck können Zeichen innerer Blutungen sein. Blutungen sind wahrscheinlicher, wenn Angiox in Kombination mit anderen gerinnungshemmenden oder antithrombotischen Arzneimitteln verabreicht wird (siehe Abschnitt 2 ‘Anwendung von Angiox zusammen mit anderen Arzneimitteln’).

- Blutung und Hämatom an der Punktionsstelle (nach PCI-Behandlung) können schmerzhaft sein. In seltenen Fällen kann dies eine Operation zur Reparatur des Blutgefäßes in der Leiste erforderlich machen (Fistel, Pseudoaneurysma) (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen). Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen) kann die Thrombozytenzahl (Blutplättchen) verringert sein, wodurch die Blutung verstärkt werden kann. Zahnfleischbluten (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen) ist in der Regel nicht schwerwiegend.
- Allergische Reaktionen treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen) und sind in der Regel nicht schwerwiegend; sie können aber unter bestimmten Umständen schwer werden und in seltenen Fällen aufgrund von niedrigem Blutdruck (Schock) tödlich verlaufen. Sie können mit begrenzten Symptomen wie etwa Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag und kleinen Hauterhebungen beginnen. Gelegentlich können die Reaktionen schwerer sein und Juckreiz im Hals, Engegefühl im Hals, Schwellung von Augen, Gesicht, Zunge oder Lippen, schrille pfeifende Atmung beim Einatmen (Stridor), Beschwerden beim Atmen oder Ausatmen (Keuchen) umfassen.
- Thrombose (Blutgerinnsel), ist eine gelegentliche Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen), die zu schwerwiegenden oder tödlichen Komplikationen wie einem Herzanfall führen könnte. Thrombose umfasst Koronararterienthrombose (Blutgerinnsel in den Herzarterien oder in einem Stent, das sich anfühlt wie ein Herzanfall und auch tödlich sein kann) und/oder Thrombose im Katheter; beides tritt selten auf (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen).

Wenn Sie eine der folgenden (möglicherweise weniger schwerwiegenden) Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- **während Sie noch im Krankenhaus sind: informieren Sie Ihren Arzt oder das Pflegepersonal**
- **wenn Sie schon aus dem Krankenhaus entlassen wurden: fragen Sie zuerst Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie Ihren Arzt nicht erreichen können, suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf**

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

- Leichte Blutungen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis 1 von 10 Patienten betreffen):

- Anämie (Blutarmut)
- Hämatom (Bluterguss)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis 1 von 100 Patienten betreffen):

- Übelkeit und/oder Erbrechen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen):

- INR-Test (Warfarin-Bluttestergebnis) erhöht (siehe Abschnitt 2, Anwendung von Angiox zusammen mit anderen Arzneimitteln)
- Angina oder Brustschmerzen
- Langsamer Herzschlag
- Schneller Herzschlag
- Kurzatmigkeit
- Reperusionsverletzung (kein oder langsamer Rückfluss): beeinträchtigter Blutfluss in den Herzerarterien nach Wiedereröffnung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST ANGIOX AUFZUBEWAHREN?

Da Angiox ein Arzneimittel ist, das nur im Krankenhaus angewendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrung von Angiox beim medizinischen Fachpersonal.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Gefriergetrocknetes Pulver: Nicht über 25°C lagern.

Rekonstituierte Lösung: Im Kühlschrank lagern (2-8°C). Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Die Lösung sollte eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung sein. Ihr Arzt wird die Lösung kontrollieren und sie entsorgen, falls sie Partikel enthält oder eine Verfärbung zeigt.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Angiox enthält

- Der Wirkstoff ist Bivalirudin.
- Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin.
- Nach der Rekonstitution (Zugabe von 5 ml Wasser für Injektionszwecke zu der Durchstechflasche zum Lösen des Pulvers) enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin.

- Nach Verdünnung (Mischen von 5 ml der rekonstituierten Lösung in einem Infusionsbeutel [Gesamtvolumen 50 ml] mit Glucoselösung oder Natriumchlorid-Lösung) enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol und Natriumhydroxid-Lösung (2%).

Wie Angiox aussieht und Inhalt der Packung

Angiox ist ein Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrates).

Angiox ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas.

Angiox ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Lietuva

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

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: 00800 1103246
или +359(0)24916041
E-mail: 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

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +420 800050070
nebo +420 239018449
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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Ferrer 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) 141 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

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

THESPIIS PHARMACEUTICAL Ltd
Τηλ: Τηλ +357-22677710

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tāl. +371 80004842
vai +371 67859709
E-pasts: 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Das medizinische Fachpersonal sollte die vollständige Verschreibungsinformation der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnehmen.

Angiox ist als Antikoagulans für erwachsene Patienten bestimmt, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, einschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sich einer primären PCI unterziehen.

Angiox ist auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI) bei einem Notfalleingriff oder wenn eine frühzeitige Intervention vorgesehen ist, bestimmt.

Angiox soll mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel angewendet werden.

Hinweise für die Zubereitung

Die Zubereitung und die Anwendung von Angiox sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke werden in eine Durchstechflasche Angiox gegeben und leicht geschwenkt bis sich alles vollständig aufgelöst hat und die Lösung klar ist.

5 ml werden aus der Durchstechflasche entnommen und mit 5%iger Glucoselösung zur Injektion oder mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion auf insgesamt 50 ml weiterverdünnt, um eine Endkonzentration von 5 mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbungen zu kontrollieren. Lösungen, die Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach gelbe Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

Inkompatibilitäten

Die folgenden Arzneimittel dürfen nicht über denselben intravenösen Zugang wie Bivalirudin angewendet werden, da dies zu einer Trübung, Mikropartikelbildung oder starken Präzipitation führt: Alteplase, Amiodaron HCL, Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid (HCL), Diazepam, Prochlorperazinedisilat, Reteplase, Streptokinase und Vancomycin HCL.

Die folgenden sechs Arzneimittel weisen dosiskonzentrationsabhängige Inkompatibilitäten mit Bivalirudin auf. Für die Zusammenfassung der kompatiblen und inkompatiblen Konzentrationen dieser Verbindungen siehe Abschnitt 6.2. Die folgenden Arzneimittel sind mit Bivalirudin bei höheren Konzentrationen inkompatibel: Dobutaminhydrochlorid, Famotidin, Haloperidollactat, Labetalolhydrochlorid, Lorazepam und Promethazinhydrochlorid.

Gegenanzeigen

Angiox ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Händine
- aktiven Blutungen oder erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund einer Störung des Hämostasesystems und/oder irreversiblen Gerinnungsstörungen.
- schwerer unkontrollierter Hypertonie
- subakuter bakterieller Endokarditis.
- schwerer Nierenschädigung (GFR <30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten (siehe Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

Dosierung

Patienten unter PCI, einschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sich einer primären PCI unterziehen

Die empfohlene Dosis von Bivalirudin für Patienten, die mittels einer PCI behandelt werden, besteht aus einer intravenösen Bolusgabe von 0,75 mg/kg Körpergewicht und einer sich hieran unmittelbar anschließenden intravenösen Infusion mit einer Dosis von 1,75 mg/kg Körpergewicht/h mindestens für die Dauer des Eingriffs. Die Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde kann, nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation, bis zu vier Stunden nach der PCI fortgeführt und weitere 4-12 Stunden mit einer verringerten Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht fortgeführt werden. Bei STEMI-Patienten sollte die Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde bis zu 4 Stunden nach der PCI fortgeführt werden und danach mit einer verringerten Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht/Stunde für weitere 4-12 Stunden, nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollen nach einer primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden.

Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI)

Die empfohlene Initialdosis von Bivalirudin bei medizinisch behandelten Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) ist eine intravenöse Bolusgabe von 0,1 mg/kg gefolgt von einer Infusion von 0,25 mg/kg/h. Bei Patienten, die medizinisch behandelt werden, kann die Infusion mit 0,25 mg/kg/h bis zu 72 Stunden fortgesetzt werden. Falls bei dem medizinisch behandelten Patienten in weiterer Folge eine PCI durchgeführt wird, sollte ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin vor dem Eingriff gegeben und die Infusion für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden. Nach der PCI kann nach klinischen Erfordernissen wieder die reduzierte Infusionsdosis von 0,25 mg/kg/h für 4 bis 12 Stunden aufgenommen werden.

Für Patienten, die einer Bypassoperation der Koronararterie (CABG) ohne Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, soll die intravenöse Infusion mit Bivalirudin für die Dauer des Eingriffes fortgesetzt werden. Unmittelbar vor dem Eingriff soll eine Bolusgabe von 0,5 mg/kg verabreicht werden, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 1,75 mg/kg/h für die Dauer des Eingriffs.

Für Patienten, die einer Bypassoperation der Koronararterie (CABG) mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, soll die intravenöse Infusion mit Bivalirudin bis eine Stunde vor dem Eingriff fortgesetzt werden. Danach ist die Infusion zu beenden und der Patient soll mit unfractioniertem Heparin (UFH) weiterbehandelt werden.

Zur Gewährleistung einer sachgemäßen Verabreichung von Bivalirudin sollte das vollständig aufgelöste, rekonstituierte und verdünnte Arzneimittel vor der Anwendung sorgfältig gemischt werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Bolusdosis ist zur Gewährleistung, dass der gesamte Bolus den Patienten vor Beginn des Verfahrens erreicht, rasch intravenös zu verabreichen.

Die intravenösen Infusionsleitungen sind mit Bivalirudin vorzuspülen, um eine kontinuierliche Arzneimittelgabe nach der Verabreichung des Bolus zu gewährleisten.

Die Infusionsdosis soll unmittelbar nach der Bolusgabe initiiert werden, um die Abgabe an den Patienten vor dem Verfahren und die weitere ununterbrochene Abgabe für die Dauer des Verfahrens sicherzustellen. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer ausschließlichen Bolusgabe von Bivalirudin ohne die sich anschließende Infusion wurde nicht bewertet und wird selbst bei Planung kurzer PCI-Verfahren nicht empfohlen.

Eine Verlängerung der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) kann als Hinweis herangezogen werden, dass dem Patienten Bivalirudin verabreicht wurde

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung (GFR <30 ml/min) und auch bei dialysepflichtigen Patienten ist Angiox kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosis bei akutem Koronarsyndrom (Bolus 0,1 mg/kg, Infusion 0,25 mg/kg/h) sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht angepasst werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30-59 ml/min), die einer PCI unterzogen werden (ob mit Bivalirudin gegen AKS behandelt oder nicht), sollte eine niedrigere Infusionsrate von 1,4 mg/kg/h eingesetzt werden. Die Bolusdosis sollte von der oben beschriebenen Dosierung bei AKS oder PCI nicht verändert werden.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

(Für ausführlicher Informationen zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C nachgewiesen. Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen