

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg bivalirudin injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml 50 mg bivalirudint tartalmaz.

Hígítás után 1 ml 5 mg bivalirudint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér, vagy csaknem fehér, liofilizált por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Angiox percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőtt betegek esetén antikoagulánsként javallott, beleértve az ST-szakasz elevációval járó myocardialis infarctusos (STEMI), primer PCI-n áteső betegeket is.

Az Angiox javallott továbbá instabil anginában, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő, tervezett sürgős vagy korai beavatkozás előtt álló felnőtt betegek kezelésére.

Az Angioxot acetilszalicilsavval és klopidoogrellel kell adni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Angioxot az akut koszorúér-betegség kezelésében vagy a coronaria-intervenciós eljárásokban járatos orvosnak kell beadnia.

Adagolás

PCI-n áteső betegek, beleértve a primer PCI-n áteső, ST-szakasz elevációval járó myocardialis infarctusban (STEMI-ben) szenvedő betegeket

A bivalirudin javasolt adagja PCI-n áteső betegek számára 0,75 mg/testtömeg-kilogramm intravénás bolusban, amit azonnal 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra sebességű intravénás infúzió követ, legalább a beavatkozás időtartama alatt. A PCI-t követően az infúzió legfeljebb 4 órán keresztül folytatható 1,75 mg/ttkg/óra sebességgel, majd csökkentett 0,25 mg/ttkg/óra dózisban, további 4-12 órán keresztül, amennyiben ez klinikailag indokolt. A STEMI-ben szenvedő betegeknél az 1,75 mg/ttkg/óra sebességű infúzió legfeljebb 4 órán keresztül alkalmazható a PCI-t követően, majd 0,25 mg/ttkg/órás csökkentett adagban folytatható, további 4-12 órán át, amint azt a klinikai helyzet megkívánja (lásd 4.4 pont).

A primer PCI után a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a myocardialis ischaemiára utaló panaszokat és tüneteket.

Instabil anginában/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő betegek

A bivalirudin ajánlott kezdő adagja akut coronaria szindrómában (ACS) szenvedő, gyógyszeresen kezelt betegek számára 0,1 mg/ttkg intravénás bolusban, majd 0,25 mg/ttkg/óra infúzióban. A gyógyszeres kezelésre kijelölt betegek — legfeljebb 72 órán keresztül — továbbra is kaphatják az infúziót 0,25 mg/ttkg/óra adagban.

Ha a gyógyszeresen kezelt betegnél PCI elvégzésére kerül sor, akkor bolus injekcióban további 0,5 mg/ttkg bivalirudint kell alkalmazni az eljárás előtt, az infúzió dózisát pedig 1,75 mg/ttkg/óra adagra kell emelni az eljárás időtartamára. A PCI eljárást követően 0,25 mg/ttkg/órás csökkentett adagban folytatható az infúzió 4-12 órán át, amint azt a klinikai helyzet megkívánja.

Azon betegek esetében, akik szívmotor nélküli coronaria-arteria bypass graft (CABG) műtéten esnek át, a műtétig folytatni kell az intravénás (iv.) bivalirudin infúzió adását. Közvetlenül a műtét előtt 0,5 mg/ttkg bolus dózist, ill. ezt követően a műtét ideje alatt 1,75 mg/ttkg/óra intravénás infúziót kell adni.

Szívmotoros CABG műtét előtt álló betegeknél a bivalirudin intravénás infúziót mindaddig folytatni kell, amíg már csak 1 óra van hátra a műtétig – ekkor az infúziót abba kell hagyni és a beteget nem-frakcionált heparinnal (UFH) kell kezelni.

A bivalirudin megfelelő beadása érdekében a teljesen feloldott, elkészített és hígított készítményt beadás előtt alaposan össze kell keverni (lásd 6.6 pont). A bolus dózist gyorsan kell intravénásan befecskendezni annak biztosítására, hogy a beteg a teljes bolust megkapja az eljárás elkezdése előtt.

Az intravénás infúziós szerelvényeket fel kell tölteni bivalirudinnal, hogy a bolus beadása után a gyógyszerinfúzió folyamatossága biztosítva legyen.

A bolus dózis beadása után azonnal el kell indítani az infúziós dózist, hogy a beteg megkapja az eljárás elkezdése előtt, és megszakítás nélkül folytatni kell az eljárás teljes időtartama alatt. A bivalirudin bolus dózis biztonságosságát és hatásosságát a beadását követő infúzió alkalmazása nélkül nem vizsgálták, ezért ez nem javasolt még rövid időtartamúra tervezett PCI eljárás esetén sem.

Az aktivált alvadási idő (ACT) megnyúlása vehető figyelembe annak jelzésére, hogy a beteg megkapta a bivalirudint.

Az ACT 5 perccel a bivalirudin bolus beadását követően átlagosan 365 ± 100 másodperc. Ha az 5-perces ACT rövidebb 225 másodpercnél, akkor újabb 0,3 mg/testtömeg-kilogramm boluszt kell adni.

Ha az ACT hosszabb 225 másodpercnél, akkor nincs szükség további monitorozásra, amennyiben az 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra infúziós dózist megfelelően adják be.

Amennyiben az ACT észlelt emelkedésének mértéke nem megfelelő, meg kell fontolni a gyógyszerelési hiba – például az Angiox nem megfelelő összekeverése vagy az intravénás szerelék meghibásodása – lehetőségét.

Az artériás kanül 2 órával a bivalirudin infúzió leállítását követően az antikoagulációs hatás monitorozása nélkül eltávolítható.

Alkalmazás egyéb antikoaguláns-kezeléssel együtt

Azoknál a STEMI betegeknél, akiknél elsődleges PCI elvégzésére kerül sor, a kórházi kezelést megelőző standard kiegészítő terápiának tartalmaznia kell klopido-grélt, és meg lehet kezdeni a korai UFH-kezelést is (lásd 5.1 pont).

Az intravénásan adott nem frakcionált heparin adagolásának befejezése után 30 perccel, vagy a bőr alá adott alacsony molekulatömegű heparin beadása után 8 órával lehet megkezdeni a beteg

Angiox-kezelését, egy GP IIb/IIIa inhibitorral együtt. A bivalirudin GP IIb/IIIa inhibitorral együtt, vagy anélküli alkalmazásával kapcsolatos további információt az 5.1 pont tartalmazza.

Veseelégtelenség

Az Angiox ellenjavallt súlyos veseelégtelenségben szenvedő (GFR <30 ml/perc), valamint dialízisre szoruló betegek számára (lásd 4.3 pont).

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ACS-ban alkalmazandó dózist (0,1 mg/ttkg bolusban / 0,25 mg/ttkg/óra infúzióban) nem szabad módosítani.

Közepes fokú vesekárosodásban (GFR 30-59 ml/perc) szenvedő, PCI előtt álló betegeknél az infúziót lassabban, 1,4 mg/ttkg/óra sebességgel kell beadni (akár kezelték őket bivalirudinnal ACS miatt, akár nem). A bolus dózist nem szabad megváltoztatni az előbbieken ACS-re vagy PCI-re vonatkozóan előírt adagoláshoz képest.

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a PCI eljárás alatt gondosan monitorozni kell a vérzés klinikai jeleit, mivel a bivalirudin clearance-e csökkent mértékű ezekben a betegeknél (lásd 5.2 pont). Amennyiben az 5. percben mért ACT rövidebb 225 másodpercnél, akkor újabb 0,3 mg/ttkg bolus adandó, és az ACT-t a második bolus beadása után 5 perccel ismét ellenőrizni kell. Amennyiben az ACT észlelt emelkedésének mértéke nem megfelelő, meg kell fontolni a gyógyszerelési hiba – például az Angiox nem megfelelő összekeverése vagy az intravénás szerelék meghibásodása – lehetőségét.

Májkárosodás

Nem szükséges a dózist módosítani. Farmakokinetikai vizsgálatok alapján, a bivalirudin máj-metabolizmusa csekély, ezért a bivalirudin biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták külön, májkárosodott betegeken.

Időskorú populáció

Idős betegeknél a vesefunkció korral összefüggő csökkenése következtében a vérzések magas kockázata miatt körültekintően kell eljárni. Ebben a korcsoportban a dózis módosításának a vesefunkció alapján kell történnie.

Gyermekek és serdülők

Az Angioxnak 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetén jelenleg nincs javallata, és nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

Az Angiox intravénásan alkalmazandó.

Az Angioxot először fel kell oldani úgy, hogy a 50 mg/ml-es bivalirudin-oldat keletkezzen. A feloldott anyagot tovább kell hígítani, hogy összesen 50 ml, 5 mg/ml-es bivalirudin-oldat keletkezzen.

A feloldott és hígított készítményt az alkalmazás előtt alaposan össze kell keverni.

A gyógyszer alkalmazása előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat a 6.6 pont tartalmazza.

4.3 Ellenjavallatok

Az Angiox ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy hirudinokkal szembeni túlérzékenység esetén;
- aktív vérzés, a haemostasis zavarai miatt fennálló fokozott vérzési kockázat és/vagy irreverzibilis véralvadási rendellenességek esetén;
- súlyos, kezeltlen magasvérnyomás-betegség esetén

- subacut bakteriális endocarditis esetén;
- súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc) és dialízisre szoruló betegek számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Angiox nem intramuscularis használatra készült. Ne alkalmazzuk intramuscularisan.

Vérzés

A betegeket a kezelés alatt alaposan meg kell figyelni, hogy nem jelentkeznek-e rajtuk vérzés jelei és tünetei, különösen akkor, amikor a bivalirudint egy másik antikoagulánssal kombinálják (lásd 4.5 pont). Bár a bivalirudin alkalmazása során fellépő vérzések zöme PCI-vel kezelt betegeknél, az artéria-punkció helyén következik be, a kezelés ideje alatt bárhol jelentkezhet vérzés. A haematorit- és a hemoglobinszintek, vagy a vérnyomás ismeretlen okú csökkenése vérzést jelezhet. Vérzés észlelése, vagy gyanúja esetén abba kell hagyni a kezelést.

A bivalirudinnak nincs ismert ellenszere, azonban a hatása gyorsan megszűnik ($T_{1/2} = 25 \pm 12$ perc).

A PCI-t követően, ajánlott dózisban adagolt bivalirudin infúziók hosszabb ideig történő alkalmazása mellett a vérzések gyakorisága nem nőtt (lásd 4.2 pont).

Vérlemezke-gátlókkal vagy antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazás

Az antikoaguláns gyógyszerek egyidejű alkalmazása várhatóan növeli a vérzés kockázatát (lásd 4.5 pont). A bivalirudin thrombocyta-gátlóval vagy antikoaguláns gyógyszerrel történő együttes alkalmazása esetén a haemostasis klinikai és biológiai paramétereit rendszeresen ellenőrizni kell.

Warfarint szedő, bivalirudinnal kezelt betegek esetén mérlegelni kell a nemzetközi normalizált arány (INR) ellenőrzését annak biztosítása érdekében, hogy a bivalirudin-kezelés megszakítása után a kezelés előtti szintre térjen vissza.

Túlérzékenység

Klinikai vizsgálatok során ritkán allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról számoltak be ($\geq 1/1000$ – $\leq 1/100$). Ezeknek a kezelésére megfelelően fel kell készülni. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről (csalánkiütés, testszerte kialakuló urticaria, mellkasi szorítás-érzés, zihálás, alacsony vérnyomás és anaphylaxia). Sokk esetén az annak kezelésére jelenleg érvényes terápiás előírásokat kell alkalmazni. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak nagyon ritkán ($\leq 1/10\,000$) előforduló anaphylaxiáról, beleértve a halálos kimenetelű anaphylaxiás sokkot is (lásd 4.8 pont).

A kezelés ideje alatt ritkán képződnek pozitív bivalirudin antitestek, ezek jelenléte nem társult allergiás vagy anaphylaxiás reakciók klinikai tüneteivel. Körültekintően kell kezelni azokat a betegeket, akik korábban lepirudin-kezelést kaptak, és akikben lepirudin elleni antitestek termelődtek.

Akut stent thrombosis

Akut stent thrombosis (<24 óra) figyeltek meg, primer PCI-n áteső, STEMI-ban szenvedő betegeknél, amit a célér revascularizációjával (TVR) kezeltek (lásd 4.8 és 5.1 pont). Az esetek többsége nem volt halálos kimenetelű. Az akut stent thrombosis fokozott kockázata az eljárás befejezését követő első 4 órában volt megfigyelhető olyan betegek körében, akik vagy abbahagyták a bivalirudin infúziót az eljárás végeztével, vagy folyamatos infúzióban részesültek csökkentett, 0,25 mg/ttkg/óra adagban (lásd 4.2 pont). A betegeknak legalább 24 órán át az ischaemiás szövődmények kezelésére felkészült intézményben kell maradniuk, és a primer PCI után gondosan ellenőrizni kell náluk a myocardialis ischaemiára utaló panaszokat és tüneteket.

Brachyterápia

Angioxszal együtt alkalmazott gamma brachyterápia során, a beavatkozás ideje alatt thrombus kialakulását figyelték meg.

Béta brachyterápiás kezelések alatt körültekintően kell alkalmazni az Angioxot.

Segédanyag

Az Angiox kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat végeztek thrombocyta-gátlókkal, pl. acetilszalicilsavval, tiklopidinnel, klopidoгрéllal, abciximabbal, eptifibatiddel és tirofibánnal. A vizsgálati eredmények nem utalnak arra, hogy ezekkel a gyógyszerkészítményekkel farmakodinámiás kölcsönhatások lépnek fel.

Hatásmechanizmusuk ismeretében, az antikoagulánsok (heparin, warfarin, thrombolyticumok és thrombocyta-aggregáció gátlók) kombinált alkalmazása várhatóan növeli a vérzés kockázatát.

Mindannyiszor, ha a bivalirudint thrombocyta-gátlókkal vagy antikoaguláns gyógyszerrel kombinálják, a haemostasis klinikai és biológiai paramétereit rendszeresen ellenőrizni kell.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A bivalirudin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozó információ nem, illetve korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

Az Angiox alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a bivalirudinnal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bivalirudin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Angioxot szoptató anyákon óvatosan kell alkalmazni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Angiox nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

- A leggyakoribb súlyos és halálos mellékhatás a súlyos vérzés (a beavatkozás helyén és attól távol kialakuló vérzés, beleértve az intracranialis vérzést is) és a túlérzékenység, beleértve az anaphylaxiás sokkot is. Ritkán jelentették az arteria coronaria thrombosisát és a coronaria stent thrombosisát miokardiális infarktussal együtt, valamint katéter-thrombosiszt. A gyógyszerelési hibák halálos thrombosiszt okozhatnak.
- A warfarinnal is kezelt betegeknél az INR megemelkedik a bivalirudin beadását követően.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A bivalirudin HORIZONS, ACUITY és REPLACE-2 vizsgálatokban észlelt, illetve a forgalomba hozatalt követő időszak alatt jelentett mellékhatásait szervrendszerek szerint az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat. A bivalirudin HORIZONS, ACUITY és REPLACE-2 vizsgálatokban észlelt, illetve a forgalomba hozatalt követő időszak alatt jelentett mellékhatásai

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – ≤1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)	Nagyon ritka (<1/10 000)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Csökkent haemoglobin szint	Thrombocytopenia Anaemia		
Immunrendszeri betegségek			Túlérzékenység, azon belül anaphylaxiás reakció és sokk, a halálos kimenetelű eseményeket beleértve		
Idegrendszeri betegségek			Fejfájás	Intracranialis vérzés	
Szembetegségek				Intraoculáris vérzés	
Fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei				Fülvérzés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Szívtamponád, Pericardialis vérzés, Myocardialis infarctus, Coronaria thrombosis, Bradycardia, Kamrai tachycardia, Angina pectoris, Mellkasi fájdalom	
Érrendszeri betegségek	Bárhol kialakuló kisebb vérzés	Bárhol kialakuló jelentős vérzés, a halálos kimenetelű eseményeket beleértve	Hematoma, hipotenzió	Coronaria stent thrombosis, a halálos kimenetelű eseteket beleértve ^c Thrombosis, a halálos kimenetelű eseményeket beleértve ^c Arteriovenosus fistula, katéter-thrombosis, vascularis pseudoaneurizma	Kompartment-szindróma ^{a,b}

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – ≤1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)	Nagyon ritka (<1/10 000)
Légzőszervi, mellkasi és mediastinális betegségek			Epistaxis, Haemoptysis, Pharyngealis vérzés	Tüdővérzés Dyspnoe ^a	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			Gastrointestinalis, vérzés (pl. haematemesis, melaena, oesophagealis vérzés, végbélvérzés), Retroperitonealis vérzés, Gingivalis vérzés, Hányinger	Peritonealis vérzés, Retroperitonealis haematoma, Hányás	
Bőr és a szubkután szövetek betegségei		Ecchymosis		Kiütés, urticaria	
Vázizomrendszeri és kötőszöveti betegségek				Hátfájás, lágyéki fájdalom	
Vese és húgyutak betegségei és tünetek			Haematuria		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		A behatolás helyén kialakult vérzés, Az ér szúrása helyén kialakult haematoma ≥ 5 cm, Az ér szúrása helyén kialakult haematoma < 5 cm		Reakciók az injekció beadása helyén (Kellemetlen érzés az injekció beadása helyén, fájdalom az injekció beadása helyén, reakció az injekció beadása helyén)	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				Emelkedett INR ^d	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozás szövődményei				Reperfúziós károsodás (csökkent vagy megszűnt visszaáramlás), Véraláfutás	

a. A forgalomba hozatalt követő időszak alatt azonosított gyógyszer-mellékhatások

b. A kompartment-szindrómát a forgalomba hozatalt követő időszak alatt, a bivalirudin radialis kanülön keresztüli beadását követő alkar-haematoma szövődményeként jelentették.

c. Az akut stent thrombosisot illetően további részletek találhatóak a 4.8 pontban: A HORIZONS-vizsgálat (STEMI-t elszervezett, primer PCI-n áteső betegek). Az akut stent thrombosis monitorozására vonatkozó utasításokat lásd a 4.4 pont tartalmazza.

d. A bivalirudin-warfarin együttes alkalmazásakor az INR-monitorozással kapcsolatos részletes óvintézkedéseket a 4.4 pont tartalmazza.

Az egyes mellékhatások leírása

Vérzés

A vérzésekre vonatkozó adatokat az összes klinikai vizsgálat során külön gyűjtötték a gyógyszer-mellékhatásoktól, és azokat az egyes vizsgálatokban a vérzésekre alkalmazott definíciókkal együtt a 6. táblázat mutatja be.

A HORIZONS-vizsgálat (STEMI-t elszenvedett, primer PCI-n áteső betegek)

Thrombocyták, vérzés és vérárvadás

A HORIZONS-vizsgálatban a súlyos és kisebb vérzések egyaránt gyakran ($\geq 1/100 - < 1/10$) fordultak elő. A súlyos és kisebb vérzések lényegesen kisebb incidenciával fordultak elő a bivalirudinnal kezelt betegeknél, mint a heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával kezelt betegeknél. A súlyos vérzések incidenciáját a 6. táblázat mutatja be. Súlyos vérzések leggyakrabban a bevezetőhüvely („sheath”) beszúrásának helyén alakultak ki. A leggyakoribb esemény az 5 cm alatti méretű haematoma kialakulása volt a szúrás helyén.

A HORIZONS-vizsgálatban 26, bivalirudinnal kezelt betegnél (1,6%) és 67, heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával kezelt betegnél (3,9%) számoltak be thrombocytopeniáról. Ezek a bivalirudinnal kezelt betegek kivétel nélkül egyidejű acetilszalicilsav-kezelésben is részesültek, egy beteg kivételével mindenki kapott klopidozrelt, és tizenötön GP IIb/IIIa inhibitor is.

Az ACUITY-vizsgálat (instabil anginában/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő betegek)

A következő adatok egy, 13 819 ACS betegen bivalirudinnal elvégzett klinikai vizsgálat eredményein alapulnak. A vizsgálat során random besorolás alapján 4612 beteget csak bivalirudinnal, 4604 beteget bivalirudinnal + GP IIb/IIIa inhibitorral és 4603 beteget nem-frakcionált heparinnal vagy enoxaparinral + GP IIb/IIIa inhibitorral kezeltek. Mind a bivalirudinnal, mind a heparinnal kezelt referencia csoportokban gyakrabban jelentkeztek mellékhatások nőkön és 65 évesnél idősebb betegeken, mint férfiakon, ill. fiatalabb betegeken.

A bivalirudint kapott betegek kb. 23,3%-án fordult elő legalább egy mellékhatás, és 2,1%-ban nemkívánatos hatás lépett fel. A bivalirudin mellékhatásainak szervrendszerek szerinti felsorolását az 1. táblázat tartalmazza.

Thrombocyták, vérzés és vérárvadás

Az ACUITY-vizsgálatban a vérzéssel kapcsolatos adatokat a mellékhatásoktól elkülönítve gyűjtötték.

A vizsgálatban „súlyos vérzésként” definiálták a következők bármelyikét: intracranialis, retroperitonealis, intraocularis vérzés; a beavatkozás helyének radiológiai vagy sebészeti ellátást igénylő beverzése; ≥ 5 cm átmérőjű haematoma a beszúrás helyén; ≥ 4 g/dl-es haemoglobin-koncentráció-csökkenés azonosított vérzésforrás nélkül; ≥ 3 g/dl-es haemoglobin-koncentráció-csökkenés azonosított vérzésforrással; reoperáció vérzés miatt; bármilyen vérkészítmény transzfúziója. „Kisebb vérzésként” definiáltak, minden olyan megfigyelt vérzést, ami nem felelt meg a „súlyos vérzés” kritériumainak. Kisebb vérzés nagyon gyakran ($\geq 1/10$), súlyos vérzések gyakran ($\geq 1/100 - < 1/10$) fordultak elő.

A súlyos vérzések gyakoriságát a 6. táblázat mutatja a beválogatás szerinti („intention to treat” – ITT), illetve a 7. táblázat a protokoll szerinti („per protocol”), klopidozrelt és acetilszalicilsavat kapó betegekből álló populáció esetében. Mind a kisebb, mind a súlyos vérzések gyakorisága jelentősen alacsonyabb volt bivalirudin monoterápia esetén, mint a heparin + GP IIb/IIIa inhibitorral és a bivalirudin + GP IIb/IIIa inhibitorral kezelt csoportban. A vérzések hasonló csökkenését figyelték meg azokban a betegeken, akiket heparinról bivalirudinra állítottak át (N = 2078).

Súlyos vérzés leggyakrabban a kanül beszúrási helyén keletkezett. A vérzés további, kisebb, de 0,1%-nál nagyobb (nem gyakori) gyakorisággal megfigyelt előfordulási helyei a következők voltak: „egyéb” tüszúrások helye, retroperitoneum, tápcsatorna, fül, orr vagy garat.

Az ACUITY-vizsgálatban 10 bivalirudin-kezelt beteg észlelt thrombocytopeniát (0,1%). E betegek többsége acetilszalicilsavat és klopidoгрélt is kapott egyidejűleg, továbbá a 10 beteg közül 6 GP IIb/IIIa inhibitor is szedett. Ezek között a betegek között nem fordult elő halálozás.

A REPLACE-2-vizsgálat (PCI-n áteső betegek)

A következő adatok egy, a bivalirudint 6000, PCI-val kezelt beteg vizsgálata alapján, melynek során a betegek felét kezelték bivalirudinnal (REPLACE-2). Mind a bivalirudinnal, mind a heparinnal kezelt referencia csoportokban gyakrabban jelentkeztek mellékhatások nőkön és 65 évesnél idősebb betegeken, mint férfiakon, ill. fiatalabb betegeken.

A bivalirudint kapott betegek kb. 30%-ánál fordult elő legalább egy nemkívánatos esemény, és 3%-ánál lépett fel mellékhatás. A bivalirudin mellékhatásainak szervrendszerek szerinti felsorolását az 1. táblázat tartalmazza.

Thrombocyták, vérzés és véralvadás

A REPLACE-2-vizsgálatban a vérzéssel kapcsolatos adatokat a mellékhatásoktól elkülönítve gyűjtötték. A beválogatás szerinti (intent to treat) vizsgálati populációban a súlyos vérzések gyakoriságát a 6. táblázat mutatja.

A következők bármelyikének kialakulását súlyos vérzésként definiálták: intracranialis vérzés, retroperitonealis vérzés, legalább két egység teljes vér vagy vörösvértest koncentrációját szűkítő vérvesztés vagy olyan vérzés, amely a hemoglobin szintjének több mint 3 g/dl-es csökkenését eredményezi, vagy a hemoglobin szintje több mint 4 g/dl-rel (a hematokrit 12%-kal) csökken a vérzés helyének pontos ismerete nélkül. A kisebb vérzést úgy definiálták, hogy az nem meríti ki a súlyos vérzés kritériumait. Kiseb vérzés nagyon gyakran ($\geq 1/10$), súlyosabb vérzések gyakran ($\geq 1/100 - < 1/10$) fordultak elő.

Mind a kisebb, mind a súlyos vérzések gyakorisága lényegesen alacsonyabb volt bivalirudinnal kezeltéknél, mint a heparinnal és GP IIb/IIIa inhibitorral kezelt csoportban. Súlyos vérzés leggyakrabban a kanül beszúrási helyén keletkezett. A vérzés további, kisebb, de 0,1%-nál nagyobb (nem gyakori) gyakorisággal megfigyelt előfordulási helyei a következők voltak: „egyéb tüszúrások helyei”, retroperitoneum, tápcsatorna, fül, orr vagy garat.

A REPLACE-2-vizsgálatban a bivalirudinnal kezelték között 20 betegnél (0,7%) alakult ki thrombocytopenia. E betegek többsége egyidejű acetilszalicilsav- és klopidoгрél-kezelést kapott, és 20 beteg közül 10 GP IIb/IIIa inhibitor is kapott. Ezek között a betegek között nem fordult elő halálozás.

Akut kardiális törtézés

A HORIZONS-vizsgálat (STEMI-t elszenvedett, primer PCI-n áteső betegek)

A következő adatok a bivalirudin klinikai vizsgálatán alapulnak, melybe STEMI-t elszenvedett, primer PCI-n áteső betegeket vontak be. Ezernyolcszáz beteget randomizáltak csak bivalirudin monoterápiára, és 1800 beteget randomizáltak heparinra és GP IIb/IIIa inhibitor-kezelésre. Gyakrabban számoltak be súlyos mellékhatásokról a heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával kezelt csoportban, mint a bivalirudinnal kezelt csoportjában.

A bivalirudin-terápiában részesülő betegek összesen 55,1%-a tapasztalt legalább egy nemkívánatos eseményt, és 8,7%-uk észlelt gyógyszer-mellékhatást. A bivalirudin alkalmazása mellett tapasztalt gyógyszer-mellékhatások szervrendszerek szerinti felsorolása az 1. táblázatban található. Az első 24 órán belül a stent thrombosis incidenciája 1,5% volt a bivalirudinnal kezelt betegeknél, szemben az

UFH és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációját kapó betegek 0,3%-os incidenciájával ($p = 0,0002$). Két haláleset történt akut stent thrombosis követően, mindkét vizsgálati karon egy-egy. A 24 óra és 30 nap közötti időszakban fellépett stent thrombosis incidenciája 1,2% volt a bivalirudinnal kezelt betegekénél, szemben az UFH és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációját kapó betegek 1,9%-os incidenciájával ($p = 0,1553$). Subakut stent thrombosis követően összesen 17 haláleset történt, 3 a bivalirudin-karon, és 14 az UFH és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációs karon. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési kar között a stent thrombosis arányokban a 30. napon ($p = 0,3257$) és 1 év után ($p = 0,7754$).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségen keresztül: **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.**

4.9 Túladagolás

Az ajánlott dózis legfeljebb tízszeresének megfelelő túladagolásról számoltak be a klinikai vizsgálatok során.

A bivalirudin legfeljebb 7,5 mg/kg dózisban, egyszeri bolusban történt beadásáról is beszámoltak. A túladagolásról szóló jelentések közül néhányban vérzésről számoltak be.

Túladagolás esetén a bivalirudin-kezelést azonnal be kell szüntetni, és gondosan megfigyelni a beteget, hogy jelentkeznek-e rajta vérzés jelei.

Súlyos vérzés esetén a bivalirudin-kezelést azonnal abba kell hagyni. A bivalirudinnak nincs ismert ellenszere; mindazonáltal, a bivalirudin hemodializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithromboticus szerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE06

Hatásmechanizmus

Az Angiox bivalirudint, közvetlen és szelektív hatású thrombin inhibitor tartalmaz, amely a folyékony fázisú és az alvadékhhoz kötött thrombinnak mind a katalitikus helyéhez, mind a felszíni anion-kötő helyéhez kapcsolódik.

A thrombin a véralvadás folyamatában központi szerepet játszik. A fibrinogént fibrin monomerekre hasítja, valamint aktiválja a XIII-as faktort, melynek következtében XIIIa faktor képződik. Ez lehetővé teszi, hogy a fibrinből kovalens keresztkötésű szerkezet alakuljon ki, ami stabilizálja az alvadéket. A thrombin aktiválja még az V-ös és VIII-as faktort is, miáltal további thrombin képződését segíti elő, valamint aktiválja a vérlemezkéket is, aggregációjuk, ill. granulumaik ürítésének serkentésével. A bivalirudin ezen thrombinhatások mindegyikét gátolja.

A bivalirudin kötődése a thrombinhoz – és ezáltal a hatása is – reverzibilis, mivel a thrombin lassan hasítja a bivalirudint az Arg₃–Pro₄ kötésnél, aminek az eredményeként helyreáll a thrombin aktív helyének működése. Így a bivalirudin kezdetben teljes, nem-kompetitív thrombin inhibitoroként hat, azonban idővel átalakul kompetitív inhibitorrá. Ezáltal lehetővé válik, hogy a kezdetben gátolt thrombin molekulák reakcióba lépjenek más véralvadási faktorokkal, illetve, ha szükséges, ismét aktiválják a véralvadást.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a bivalirudin gátolja mind az oldható (szabad), mind pedig az alvadékhoz kötődött thrombint. A bivalirudin aktív marad, és nem semlegesíti a vérlemezkék aktiválódása során felszabaduló termékek sem.

In vitro vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a bivalirudin koncentrációfüggően meghosszabbítja a normál humán plazma aktivált parciális thromboplastin idejét (aPTI), a thrombin-időt (TI) és a prothrombin-időt (PI), valamint, hogy a bivalirudin nem okoz thrombocyta-aggregációs reakciót azon betegek szérumban, akik anamnézisében heparin indukálta thrombocytopenia/thrombosis szindróma (HIT/HITTS) szerepel.

Egészséges önkéntesek és betegek esetében, a bivalirudin dózis- és koncentráció-függő antikoaguláns hatást fejt ki, amint ezt az ACT, aPTI, PI, INR és TI megnyúlása bizonyítja. A bivalirudin intravénás alkalmazását követően percekben belül mérhető antikoaguláns hatás jelentkezik.

Farmakodinámiás hatások

A bivalirudin farmakodinámiás hatásai az antikoaguláció paraméterei, pl. ACT alapján értékelhetők. Az ACT pozitív összefüggésben áll a beadott bivalirudin mennyiségével, ill. plazma-koncentrációjával. 366 beteg adatai alapján, az ACT-t az egyidejű GP IIb/IIIa inhibitor kezelés sem befolyásolja.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai vizsgálatokkal bizonyították, hogy a bivalirudin megfelelő antikoagulációs hatást fejt ki a PCI során.

A HORIZONS-vizsgálat (STEMI –t elszenvedett, primer PCI-n áteső betegek)

A HORIZONS-vizsgálat prospektív, kétkarú, egyszerűen vak, randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet a bivalirudin biztonságosságának és hatásosságának meghatározására végeztek olyan STEMI-t elszenvedett betegek esetében, akiknek a primer PCI alatt vagy lassú ütemben paklitaxelt kibocsátó stentet (TAXUS™) vagy – ezzel egyébként azonos – de bevonat nélküli, csupasz fémstentet (Express2™) ültettek be. Összesen 3602 beteget randomizáltak a bivalirudinnal (1800 beteg) vagy a nem frakcionált heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával (1802 beteg) kezelt csoportjába. Az összes beteg kapott acetilszalicilsavat és klopidoгрélt, és kétszer annyi beteg (körülbelül 64%) kapott a klopidoгрélből 600 mg-os telítő dózist, mint 300 mg-os telítő dózist. A betegek körülbelül 66%-a részesült nem frakcionált heparinnal végzett előkezelésben.

A HORIZONS-vizsgálatban alkalmazott bivalirudin-adag megegyezett a REPLACE -2-vizsgálat során alkalmazott adaggal (0,75 mg/kg bolusban, majd 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra infúzióban). Összesen a kezelt betegek 92,9%-a esett át elsődleges kezelési stratégia keretében végzett primer PCI-n.

A HORIZONS-vizsgálat teljes (ITT) populációjára vonatkozó, 30. napos elemzését és eredményeit a 2. táblázat mutatja. Az egyéves eredmények összhangban voltak a 30. napos eredményekkel.

A HORIZONS-vizsgálatban a vérzésekre alkalmazott definíciókat és a vizsgálat eredményeit a 6. táblázat mutatja.

2. táblázat. A HORIZONS-vizsgálat 30 napos vizsgálati eredményei (beválogatás szerinti populáció)

Végpont	Bivalirudin (%)	Nem frakcionált heparin + GP IIb/IIIa inhibitor (%)	Relatív kockázat [95%-os CI]	p-érték*
	N = 1800	N = 1802		
30 napos összetett				
MACE ¹	5,4	5,	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Súlyos vérzés ²	5,1	8,	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Ischaemiás komponensek				
Bármilyen okból bekövetkező halálozás	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarctus	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Ischaemiás célér revascularisatio	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Stroke	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Előnyösebb hatást mutató p-érték¹ Súlyos nemkívánatos cardialis/ischaemiás eseménynek (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events – MACE) tekintették a következők bármelyikének fellépését: halál, reinfarctus, stroke vagy ischaemiás célér revascularisatio. A súlyos vérzéseket az ACUITY vérzési kritériumok alapján definiálták.

Az ACUITY-vizsgálat (instabil anginában/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő betegek)

A prospektív, randomizált, nyílt rendszerű ACUITY-vizsgálat során bivalirudinnal és GP IIb/IIIa inhibitorral vagy anélkül (B kar, illetve C kar) kezelt betegcsoportokat hasonlítottak össze a nem-frakcionált heparinnal (UFH) vagy enoxaparinnal és GP IIb/IIIa inhibitorral kezelt betegekkel (A vizsgálati kar). A vizsgálatba 13 819 magas rizikójú ACS beteget vontak be.

Az ACUITY-vizsgálat B és C karjában a bivalirudin ajánlott, kezdő dózisa a randomizálás után 0,1 mg/ttkg volt intravénás bolusban, amit 0,25 mg/ttkg/óra folyamatos intravénás infúzió követett az angiográfia ideje alatt, vagy amíg klinikailag indolt volt.

A PCI-vel kezelt betegeknek ezen kívül további 0,5 mg/ttkg bivalirudint adtak intravénás bolusban és azt követő intravénás infúzió sebességét 1,75 mg/ttkg/óra-ra növelték.

Az ACUITY-vizsgálat „A” karjában a nem-frakcionált heparint vagy enoxaparint az ACS-ben szenvedő betegek (UA és NSTEMI) számára előírt protokoll szerint adagolták. Az „A” és „B” karokban a betegeket úgyszintén random válogatással sorolták be a GP IIb/IIIa inhibitorral az angiográfia előtt, vagy a PCI során végzett kezelésre. A „C” karba random válogatással besorolt, összesen 356 (7,7%) beteg úgyszintén GP IIb/IIIa inhibitorra kapott.

Az ACUITY-vizsgálat populációjában kiegyensúlyozott volt a nagy rizikójú, 72 órán belül angiográfiára szoruló betegek eloszlása a 3 vizsgálati karban. Kb. a betegek 77%-a kiújult ischaemiában szenvedett, kb. 70%-ában dinamikus EKG-eltéréseket vagy a kardiális bio-markerek szintjeinek emelkedését észlelték, kb. 28%-a cukorbeteg volt és kb. 99%-án 72 órán belül angiográfiát végeztek.

Az angiográfia után a betegeket 3 csoportba osztották: vagy gyógyszeres kezelésben (33%) részesültek, vagy PCI-val (56%), ill. CABG-val (11%) kezelték őket. A klinikai vizsgálat során kiegészítő thrombocytá-gátló kezelésként acetilszalicilsavat és klopidoogrelt alkalmaztak.

Az ACUITY-vizsgálat teljes (ITT) populációja, valamint az angiográfia előtt vagy a PCI során per protocol acetilszalicilsavval vagy klopidogrellel kezelt betegek adatainak a 30 napon, ill. 1 év elteltével elvégzett primer elemzését és annak eredményeit a 3. és a 4. táblázatok összegezik.

3. táblázat. Az összetett ischaemiás végpont és összetevői tekintetében 30 nap, ill. 1 év alatt mutatkozó rizikó-különbség az ACUITY-vizsgálat teljes (ITT) populációjában

	Teljes (ITT) populáció				
	A kar UFH/enox +GPIIb/IIIa inhibitor (N=4603) %	B kar bivalirud +GPIIb/IIIa inhibitor (N=4604) %	B – A Rizikó diff. (95% CI)	C kar bivalirud monoterápia (N=4612) %	C – A Rizikó diff. (95% CI)
30 nap					
Összetett ischaemia (CI)	7,3	7,	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Halálozás	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)
Nem-tervezett revascul.	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 év					
Összetett ischaemia (CI)	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Halálozás	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)
Nem-tervezett revascul.	8,1	8,	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

4. táblázat. Az összetett ischaemiás végpont és összetevői tekintetében 30 nap, ill. 1 év alatt mutatkozó rizikó-különbség az ACUITY-vizsgálat protokoll szerint acetilszalicilsavval és klopidogrellel kezelt populációjában*

	A protokoll szerint acetilszalicilsavval és klopidogrellel kezelt populáció				
	A kar UFH/enox +GPIIb/IIIa inhibitor (N=2842) %	B kar bivalirud +GPIIb/IIIa inhibitor (N=2924) %	B – A Rizikó diff. (95% CI)	C kar bivalirud monoterápia (N=2911) %	C – A Rizikó diff. (95% CI)
30 nap					
Összetett ischaemia (CI)	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Halálozás	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)
Nem-tervezett revascul.	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 év					
Összetett ischaemia (CI)	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Halálozás	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	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)
Nem-tervezett revasc.	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopidogrel kezelés angiográfia vagy PCI előtt

A mind az ACUITY, mind a TIMI kritériumainak megfelelő vérzések előfordulását a 30 napig tartó megfigyelési időszakban a beválogatás szerinti („ITT”) populációra vonatkozóan a 6. táblázat mutatja. A mind az ACUITY, mind a TIMI kritériumoknak megfelelő vérzések incidenciáját a 30 napig tartó megfigyelési időszakban a protokoll szerinti („per protocol”) populációra vonatkozóan a 7. táblázat mutatja. A vérzések tekintetében a bivalirudin előnye az UFH/enoxaparin és GPIIb/IIIa inhibitor kombinációval szemben csak a bivalirudin monoterápiát értékelő vizsgálati karon volt megfigyelhető.

A REPLACE-2 vizsgálat (PCI-n áteső betegek)

A több mint 6000, PCI-n áteső beteg bevonásával végzett randomizált, kettős-vak vizsgálat (REPLACE-2) 30 napos, négy, illetve három végponton alapuló eredményeit az 5. táblázat mutatja be. A REPLACE-2-vizsgálatban a vérzésekre alkalmazott definíciókat és az eredményeket a 6. táblázat mutatja be.

5. táblázat. A REPLACE-2-vizsgálat eredményei: 30 napos időszak végpontjai (beválogatás és protokoll szerinti populációk)

Végpont	Beválogatás szerinti populáció („Intent-to-treat”)		Protokoll szerinti populáció („Per-protocol”)	
	bivalirudin (n=2994) %	Heparin + GPIIb/IIIa inhibitor (n=3008) %	bivalirudin (n=2902) %	heparin + GPIIb/IIIa inhibitor (n=2882) %
Négy végpont	9,2	10,0	9,2	10,0
Három végpont*	7,6	7,1	7,8	7,1
Összetevők:				
Halál	0,2	0,4	0,2	0,4
Myocardialis infarctus	7,0	6,2	7,1	6,4
Súlyos vérzés** (Nem TIMI kritériumok alapján – lásd a 4.8 pont)	2,4	4,1	2,	4,0
Sürgős revascularisatio	1,2	1,4	1,2	1,3

* nem tartozik bele a súlyos vérzés. **p<0,001

6. táblázat. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága a bivalirudinnal végzett klinikai vizsgálatokban a beválogatás szerinti („intent-to-treat”) populációban 30 nap alatt megfigyelt végponti események alapján

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/II Ia inhibitor (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa inhibitor (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 3008	N = 4603	N = 1802
A protokollban szereplő definícióknak megfelelő súlyos vérzés	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,
A TIMI kritériumoknak megfelelő súlyos (nem CAGB eredetű) Vérzés	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Az enoxaparin csak az ACUITY-vizsgálatban alkalmazták komparátorként.

7. táblázat.

A 30. napig bekövetkezett vérzések az ACUITY-vizsgálat a protokoll szerint acetilszalicilsavval és klopidogrellel kezelt populációban.*

	UFH/enox + GP IIb/IIIa inhibitor (N= 2842) %	Bival + GP IIb/IIIa inhibitor (N=2924) %	Bival monoterápia (N=2911) %
Az ACUITY-vizsgálat kritériumainak megfelelő súlyos vérzés	5,9	5,4	3,1
A TIMI kritériumoknak megfelelő súlyos vérzés	1,9	1,9	0,8

*klopidogrel kezelés angiográfia vagy PCI előtt

A vérzések definíciói

A **REPLACE-2**-vizsgálatban a vérzést súlyosnak definiálták, ha a következők bármelyike fennállt: intracranialis vérzés, retroperitonealis vérzés, legalább két egység teljes vér vagy vörösvértest-koncentrációt transzfúziójához vezető vérvesztés vagy a haemoglobin szintjében 3 g/dl-t meghaladó mértékű, illetve – azonosított vérzésforrás nélkül – 4 g/dl-t (vagy a haematocrit 12%-át) meghaladó mértékű eséshez vezető vérzés. Az **ACUITY-vizsgálatban** a vérzést súlyosnak definiálták, ha a következők bármelyike fennállt: intracranialis, retroperitonealis, vagy intraocularis vérzés; a radiológiai, vagy sebészeti beavatkozási helyének bevértése; ≥ 5 cm átmérőjű haematoma a beszúrás helyén; ≥ 4 g/dl haemoglobin koncentráció-csökkenés azonosított vérzés-forrás nélkül; ≥ 3 g/dl haemoglobin koncentráció-csökkenés ismert vérzés-forrással; reoperáció vérzés miatt; bármilyen **vérkészítmény transzfúziója**. A **HORIZONS-vizsgálat** során tapasztalt súlyos vérzéseket az ACUITY-vizsgálat kritériumai alapján is meghatározták. A **TIMI kritériumok** alapján súlyos vérzésnek minősült az intracranialis vérzés, vagy ha a haemoglobin koncentráció ≥ 5 g/dl-rel csökken.

Heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) és heparin indukálta thrombocytopenia – thrombosis szindróma (HIT/HITTS)

Egy kis számú betegcsoporton elvégzett klinikai vizsgálat kevés információval szolgált az Angiox HIT/HITTS-ban szenvedő betegeken történő alkalmazásáról.

Gyermekek és serdülők

A TMC-BIV-07-01-es számú klinikai vizsgálatban az ACT alapján mért farmakodinámiás válasz megfelelt a felnőtteknél végzett vizsgálatok során tapasztaltaknak. Az ACT az újszülötteknél, a nagyobb gyermekeknél és a felnőtteknél egyaránt párhuzamosan nőtt a bivalirudin koncentrációk emelkedésével. A koncentráció függvényében vizsgált ACT adatok arra utalnak, hogy a koncentráció-válasz görbe felnőtteknél alacsonyabb az idősebb (6-<16 éves) és fiatalabb (2-<6 éves) gyermekekhez képest, illetve idősebb gyermekeknek a csecsemőkhöz (31 napos-<24 hónapos kor) és az újszülöttekhez (születéstől 30 napos korig) képest. Farmakodinámiás modellek alapján a jelenség oka az újszülöttek és csecsemők idősebb gyermekekhez képest magasabb kiindulási ACT-értéke. Ugyanakkor a maximális ACT-értékek az összes csoport (felnőttek és a gyermekek valamennyi korcsoportja) esetében hasonló, 400 másodperc körüli ACT-értékhez konvergálnak. Újszülötteknél és gyermekeknél az ACT-érték a klinikai használat során korlátozottan értékelhető a kialakulóban lévő haematológiai státuszuk miatt.

A vizsgálat során thromboticus (9/110, 8,2%) és súlyos vérzéses eseményeket (2/110, 1,8%) figyeltek meg. Az egyéb, gyakran jelentett nemkívánatos események a csökkent a lábon észlelhető csökkent pulzus, a katéter helyén jelentkező vérzés, a kóros pulzus és a hányinger volt (sorrendben 8,2%, 7,3%, 6,4% és 5,5%). Öt betegnél fordult elő a vizsgálat kezdetét követően $150\,000$ sejt/mm³ alatti mélyponti thrombocytaszám, ami a kiindulási thrombocytaszám legalább 50%-os csökkentését jelentette. Mind az öt esemény további, heparin alvadásgátló alkalmazásával végzett kardiológiai beavatkozás (n = 3) vagy fertőzés (n = 2) kapcsán lépett fel. A jelen vizsgálatok adatai alapján végzett populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás elemzés, valamint egy expozíció és nemkívánatos

esemény értékelő modell segítségével megállapították, hogy gyermek- és serdülőkorú betegeknek a felnőtteknél elért plazmaszinteket eredményező felnőtt adagolás alkalmazása mellett a thromboticus események előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt, a vérzéses események előfordulási gyakorisága pedig nem változott (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A bivalirudin farmakokinetikai tulajdonságait percutan coronaria-intervencióval (PCI) kezelt és ACS betegeken vizsgálták és lineárisnak találták.

Felszívódás

Az intravénásan adott bivalirudin biohasznosulása teljes és azonnali. Folyamatos, 2,5 mg/ttkg/óra intravénás infúziót követően, a bivalirudin átlagos egyensúlyi koncentrációja 12,4 µg/ml.

Eloszlás

A bivalirudin gyorsan eloszlik a plazmában és az extracelluláris folyadéktérben. Az eloszlási térfogat egyensúlyi állapotban 0,1 l/kg. A bivalirudin nem kötődik plazmafehérjékhez (a thrombint kivéve) vagy vörösvértestekhez.

Biotranszformáció

A bivalirudin peptid, ezért várhatóan aminosav összetevőire bomlik, melyek ezt követően bekerülnek a szervezet aminosav körforgásába. A bivalirudint proteáz enzimek (pl. thrombin) metabolizálják. A thrombin az N-terminális szekvencia Arg₃-Pro₄ kötését hasítja. Az így létrejött elsődleges anyagcseretermék hatástalan, mert elveszíti affinitását a thrombin katalitikus aktív kötőhelyéhez. A bivalirudin kb. 20%-a változatlan formában a vizelettel ürül.

Elimináció

Az intravénás beadást követő koncentráció – idő profil jól leírható kétkompartmentes modell segítségével. Az elimináció elsőrendű reakció normál vesefunkciójú betegek esetében, terminális felezési ideje 25 ± 12 perc. Az ennek megfelelő clearance kb. 3,4 ± 0,5 ml/perc/kg.

Májelégtelenség

A bivalirudin farmakokinetikáját májkárosodott betegeknek nem vizsgálták. Mindazonáltal, nem várható változás, mert a bivalirudint nem máj-enzimek (pl. a citokróm P-450 izoenzimek) bontják le.

Veseelégtelenség

A bivalirudin szisztémás clearance-e a glomeruláris filtrációs rátával (GFR) párhuzamosan csökken. A bivalirudin clearance-e hasonló normál és enyhén károsodott vesefunkciójú betegek esetében. A clearance közepesen vagy súlyosan károsodott vesefunkciójú betegeknek 20%-kal, míg a dialízisre szoruló betegeknek 80%-kal csökken (8. táblázat).

8. táblázat. A bivalirudin farmakokinetikai paraméterei normál és károsodott vesefunkciójú betegek esetében

Vesefunkció (GFR)	Clearance (ml/perc/kg)	Felezési idő (perc)
Normál vesefunkció (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Enyhe vesekárosodás (60-89 ml/min)	3,4	22
Közepes vesekárosodás (30-59 ml/min)	2,7	34
Súlyos vesekárosodás (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialízisre szoruló betegek (dialízisek közötti időben mérve)	1,0	3,5 óra

Időskorúak

Időskorúak esetében a farmakokinetikai mutatókat egy renális farmakokinetikai vizsgálat részeként értékelték. Az adagolást a vesefunkció alapján kell módosítani, lásd 4.2 pont.

Nemek közötti különbségek

A bivalirudin farmakokinetikáját a beteg neme nem befolyásolja.

Gyermekek és serdülők

A bivalirudin biztonságosságát, farmakokinetikáját és farmakodinámiás profilját egy klinikai vizsgálatban [TMC-BIV-07-01] értékelték, amelybe 110, percutan intravascularis beavatkozáson áteső gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be. A testtömegre vonatkoztatott, felnőttek számára engedélyezett 0,75 mg/kg-os intravénás bólusból, majd ezt követően 1,75 mg/kg/óra adagban alkalmazott infúzióból álló adagot vizsgálták, és a farmakokinetikai/farmakodinámiás elemzés során azt állapították meg, hogy a terápiás válasz a felnőttekéhez hasonló, bár a testtömegre normalizált clearance (ml/perc/kg) újszülötteknél magasabb volt, mint idősebb gyermekeknél, és az életkor előrehaladtával csökkent.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az állatokban a készítmény ismételt vagy folyamatos adásakor (1 naptól 4 héten keresztül, a klinikai egyensúlyi plazma-koncentráció 10-szeresének megfelelő expozíció során) a toxicitás csak túlzott farmakológiai hatásokban nyilvánult meg. Az egyszeri és ismételt dózisokkal elvégzett vizsgálatok összehasonlításakor kiderült, hogy a toxicitás elsősorban az expozíció időtartamától függ. A készítmény túlzott farmakológiai aktivitásából eredő (elsődleges vagy másodlagos) mellékhatások mind reverzibilisek voltak. A vérárvadás egyensúlyzavarára adott válaszként fellépő, elhúzódó fiziológiai stressz következtében létrejött nemkívánatos hatásokat a klinikai alkalmazáshoz hasonlóan rövid expozíció után nem észleltek, még jelentősen nagyobb dózisok adása esetén sem.

A bivalirudint rövid távú alkalmazásra szánták, ezért nincsenek adatok hosszú távú alkalmazásának karcinogenitására vonatkozóan. Mindazonáltal, a bivalirudin standard vizsgálati módszerekkel nem bizonyult mutagén vagy klasztogén hatásúnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit

Nátrium-hidroxid 2% (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

A következő gyógyszereket nem szabad a bivalirudin beadására használt infúziós szereléken keresztül beadni, mert az oldat fátályossá válhat, mikrorészecskék képződhetnek, vagy durva kicsapódás léphet fel: altepláz, amiodaron HCl, amfotericin B, klorpromazin hidroklorid (HCl), diazepam, proklorperazin-edizilát, retepláz, sztreptokináz és vankomicin HCl.

Az alábbi hat gyógyszer bizonyos dózisokban inkompatibilis a bivalirudinnal. A 9. táblázat összefoglalja ezeknek a vegyületeknek kompatibilitási és inkompatibilitási koncentrációit. A bivalirudinnal nagyobb koncentrációban inkompatibilis gyógyszerek a következők: dobutamin-hidroklorid, famotidin, haloperidol-laktát, labetalol-hidroklorid, lorazepam és prometazin-HCl.

9. táblázat. A bivalirudinnal dóziskoncentrációs inkompatibilitást mutató gyógyszerek

Dóziskoncentrációs inkompatibilitást mutató gyógyszerek	Kompatibilis koncentrációk	Inkompatibilis koncentrációk
Dobutamin HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol-laktát	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazin HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

Elkészített oldat: Kémiai és fizikai stabilitását – a felbontást követően – 2-8°C hőmérsékleten 24 órán keresztül őrzi meg. Hűtőszekrényben (2°C-8°C hőmérsékleten) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Kémiai és fizikai stabilitását – a felbontást követően – 25°C hőmérsékleten 24 órán keresztül őrzi meg. Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó. Nem fagyasztható!

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, 2–8 °C között a 24 órát ne haladja meg – kivéve, ha a feloldás és hígítás kontrollált és validált, aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3. pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Angiox liofilizált por alakban, egyszer használatos (I-es típusú), butil gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

Az Angiox kétféle kiszerelésben 10 db injekciós üveget tartalmazó egységekben kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Útmutató az elkészítéshez

Az Angiox oldatot aseptikus körülmények között kell elkészíteni és beadni.

Adjon 5 ml steril injekcióhoz való vizet egy injekciós üveg Angiox-hoz, majd kíméletesen mozgassa a tartalmát körkörösén, amíg az teljesen feloldódik és az oldat feltisztul.

Vegyen ki 5 ml-t az injekciós üvegből és hígítsa tovább 50 ml-es végtérfogatig 5%-os glükóz oldattal vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal, ily módon a végső bivalirudin koncentráció 5 mg/ml lesz.

Az elkészített/hígított oldatot megtekintéssel ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e lebegő részecskéket, ill. észlelhető-e elszíneződés. Lebegő részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.

A feloldott/hígított oldat tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén sárga színű.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/289/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. szeptember 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Angiox helyes alkalmazását biztosítandó, és a gyógyszerelési hibák elkerülése érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy adagolási és alkalmazási képzésben részesít minden olyan orvost, aki várhatóan el fogja rendelni / alkalmazni fogja az Angiox-ot. Az oktatási anyag egy diabemutatót, a kockázatkezelési tervben, a kockázat-minimalizálás részben leírtaknak megfelelő dóziskártyákat, valamint az alkalmazási előírás egy példányát tartalmazza. Az oktatási anyagot valamennyi tagállamban kötelező használni a kezdeti oktatás során, illetve olyan ismételt oktatások alkalmával, amelyek infúzió által nem követett, boluszban történő adagolás bejelentését követően válnak esedékessé.

A diabemutatónak a következő kulcsfontosságú információkat kell tartalmaznia:

- percutan coronaria intervención (PCI) áteső betegek számára jóváhagyott adagolást. Az Angiox engedélyezett és jóváhagyott adagolási rendje a következő: 0,75 mg/testtömeg-kilogramm

intravénás bolusban, amit azonnal 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra sebességű intravénás infúzió követ, legalább a beavatkozás időtartama alatt.

- az Angiox-ot akkor is a javasolt formában kell adni (bolusban beadott adag, amelyet közvetlenül intravénás infúzió követ), ha rövid PCI eljárást terveznek. Hígítás nélkül nem alkalmazható.
- PCI-n áteső betegek számára a bivaluridint KÖTELEZŐ kezdeti intravénás bolus formájában adni, amelyet azonnal infúzió követ. Erre az adagolási rendre van szükség a PCI alatti hatások ischaemiás védelemhez szükséges plazmakoncentráció eléréséhez és fenntartásához. A bivaluridin rövid (25 perces) felezési ideje miatt, amennyiben az Angiox bolus után nem indítják el az infúziót, a plazmakoncentráció percek alatt a szükségesnél alacsonyabb szintre csökken.
- Az ImproveR nyilvántartásban megfigyelhető, hogy az EU klinikai gyakorlatban az infúzió által nem követett bolusban történő adagolás terjedt el. Ehhez az adagolási mintázathoz a kórházon belüli ischaemiás események (MACE) megemelkedése társult. Az infúzió által nem követett ANGIOX bolus biztonságosságát és hatásosságát még nem vizsgálták, és alkalmazása nem ajánlott, még akkor sem, ha a rövid PCI eljárást terveznek.
- Az Angiox ellenjavallt súlyos veseelégtelenségben szenvedő (GFR < 30 ml/perc), valamint dialízisre szoruló betegek számára.
- Közepes fokú vesekárosodásban (GFR 30–59 ml/perc) az infúziót lassabban, 1,4 mg/ttkg/óra sebességgel kell beadni. A bolus dózisa 0,75 mg/kg marad (vagy 0,5 mg/kg olyan instabil anginában, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban [UA/NSTEMI] szenvedő betegek esetében, akik a katéterlaborban végzett beavatkozás előtt bivaluridint kaptak, majd PCI-n estek át).

Az adagolási kártyáknak a következő kulcsfontosságú információkat kell tartalmazniuk:

- az Angiox-ot akkor is a javasolt formában kell alkalmazni (bolusban beadott adag, amelyet közvetlenül intravénás infúzió követ), ha rövid PCI eljárást terveznek.
- A bivaluridin hígítás nélkül nem alkalmazható.
- Testtömeg-kilogramm szerinti adagolási táblázat.
- Az Angiox ellenjavallt súlyos veseelégtelenségben szenvedő (GFR < 30 ml/perc), valamint dialízisre szoruló betegek számára.
- Közepes fokú vesekárosodásban (GFR 30–59 ml/perc) az infúziót lassabban, 1,4 mg/ttkg/óra sebességgel kell beadni. A bolus dózisa 0,75 mg/kg marad (vagy 0,5 mg/kg olyan instabil anginában, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban [UA/NSTEMI] szenvedő betegek esetében, akik a katéterlaborban végzett beavatkozás előtt bivaluridint kaptak, majd PCI-n estek át).
- Előkészítési és alkalmazási utasítások rövid összefoglalása.

Mielőtt a tagállamokban forgalmazná, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának valamennyi tagállam nemzeti illetékes hatóságával jóvá kell hagyatnia az adagolási kártyát és a kommunikációs tervet.

Az Angiox adagolási kártyát gyors útmutatóként ajánlott használni. Az adagolással kapcsolatos teljes körű információkért az egészségügyi ellátást biztosító szakemberek olvassák el az Alkalmazási előírást.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton doboz (10 db injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz
bivalirudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg bivalirudin injekciós üvegenként.
Feloldás után 1 ml 50 mg bivalirudint tartalmaz.
Hígítás után 1 ml 5 mg bivalirudint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, 2%-os nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz
10 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Liofilizált por: Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó.

Elkészített oldat: Hűtőszekrényben (2°C – 8°C hőmérsékleten) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/04/289/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Angiox 250 mg por koncentrátumhoz
bivalirudin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz (bivalirudin)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Angiox és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Angiox alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Angioxot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Angioxot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Angiox és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Angiox egy bivalirudin nevű szert tartalmaz, amely antitrombotikus gyógyszer. Az antitrombotikumok a vérrög képződést (trombózis) megelőző gyógyszerek.

Az Angioxot olyan betegek kezelésére alkalmazzák:

- akiknek szívbetegség (akut koszorúér szindróma – ACS) okozta mellkasi fájdalmuk van
- akiknél műtéttel (angioplasztikával és/vagy perkután koronária intervencióval - PCI) szüntetik meg a vérerek elzáródását.

2. Tudnivalók az Angiox alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Angiox-ot

- Ha allergiás a bivalirudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy a hirudinokra (egyéb vérhígító gyógyszerekre).
- Ha jelenleg a gyomorból, bélből, hólyagból vagy más szervből eredő vérzése van, vagy volt a közelmúltban, pl. székletében, vizeletében vért lát (kivéve a menstruációs vérzést).
- Ha véralvadási zavara van, vagy volt korábban (alacsony vérlemezkeszám).
- Ha súlyos magasvérnyomás-betegsége van.
- Ha a szívének szöveteiben fertőzés zajlik.
- Ha súlyos vesebetegsége van, vagy dialízisre szorul.

Beszélje meg az orvosával, ha nem biztos az előbbieken.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Angiox alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- vérzés esetén (ilyenkor az Angiox-kezelést leállítják). Az orvos a kezelés során mindvégig ellenőrzi, hogy észlelhetők-e Önnél vérzésre utaló jelek.
- ha korábban az Angioxhoz hasonló gyógyszerrel kezelték (pl. lepirudin).

- injekció vagy infúzió beadása előtt az orvos tájékoztatja Önt az allergiás reakció tüneteiről. Az ilyen reakció nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).
- ha a szívének vérellátását biztosító ereket besugárzással kezelik (a kezelést béta vagy gamma brahiterápiának nevezik).

Ha Ön cardialis esemény miatt Angiox-kezelést kapott, akkor az eseménnyel összefüggésben jelentkező vagy ahhoz hasonló, a kórházi kezeléshez vezető tünetek megfigyelése végett legalább 24 órára kórházban kell maradnia.

Gyermekek és serdülők

- Ha Ön gyermek (18 évnél fiatalabb), ez a gyógyszer nem felel meg az Ön számára.

Egyéb gyógyszerek és az Angiox

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről,
- ha vérhígítókat vagy vérrögképződést gátló gyógyszereket (antikoagulánsokat vagy antitrombotikumokat, mint a warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, acetilszalicilsav, klopidoogrel, prasugrel, ticagrelor) szed.

Ezeknek a gyógyszereknek Angioxszal történő együttes alkalmazása esetén megnő a mellékhatások, pl. a vérzés kockázata. A warfarin vérvizsgálatának (INR vizsgálat) eredményét befolyásolhatja az Angiox.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Angioxot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak ha ez egyértelműen indokolt. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy ez a gyógyszer megfelelő-e Önnek. Amennyiben csecsemőt szoptat, akkor a kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazható-e az Angiox.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer hatásai rövid ideig tartanak. Az Angioxot csak kórházban kezelt betegeknek adják, ezért nem valószínű, hogy befolyásolná gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Angiox nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 23 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni az Angioxot?

Az Ön Angiox kezelését orvos fogja felügyelni. Az orvos határozza meg, hogy Ön mennyi Angioxot kap, és ő készíti el a gyógyszert.

A beadott adag nagysága az Ön testsúlyától és az alkalmazott kezelés jellegétől függ.

Adagolás

Olyan akut koronária szindrómában (ACS) szenvedő betegek esetében, akik orvosi kezelés alatt állnak a javasolt kezdő adag:

- 0,1 mg/testtömeg-kilogramm intravénás injekcióban, amelyet 0,25 mg/testtömeg-kilogramm/óra sebességű intravénás (csepp) infúzió követ legfeljebb 72 órán keresztül.

Ha ezután Önnél perkután koronária intervenciót (PCI) kell végezni, az adagot az alábbiak szerint növelik:

- 0,5 mg/testtömeg-kilogramm intravénás injekcióban, amit 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra sebességű intravénás infúzió követ a PCI időtartama alatt.
- Ha ez a kezelés befejeződött, az adagot ismét **0,25 mg/testtömeg-kilogramm/óra**ra csökkenthetik további 4-12 órás időtartamra.

Amennyiben Önnek koszorúér-bypass graft operációra van szüksége, a bivalirudin-kezelést a műtét előtt egy órával leállítják, vagy egy további 0,5 mg/ttkg-os dózist kap injekcióban, amelyet a műtét ideje alatt alkalmazott, óránként 1,75 mg/ttkg-os infúzió követ.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelendő betegek esetében a javasolt adag a következő:

- **0,75 mg/testtömeg-kilogramm** intravénás injekcióban, amit azonnal **1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra** sebességű, legalább a PCI ideje alatt alkalmazott infúzió követ. Az intravénás infúzió ebben az adagban legfeljebb 4 órán keresztül folytatható a PCI-t követően, és a STEMI-ben szenvedő betegeknél (akik a súlyos típusú szívrohamon estek át) ebben az adagban legfeljebb 4 órán keresztül kell folytatni, amit alacsonyabb, 0,25 mg/ttkg adagú infúzió követhet további 4-12 órán keresztül.

Ha Önnek veseproblémái vannak, szükség lehet az Angiox dózisének csökkentésére.

Idősebbeknél csökkent vesefunkció esetén szükség lehet az adag csökkentésére.

Az orvos határozza meg, hogy mennyi ideig tartson a kezelés.

Az Angiox egy injekciós készítmény, amit intravénás (nem izomba adott) (csepp) infúzió követ. Ezt a szívbetegnek ellátásában gyakorlott orvos adja be és felügyeli.

Ha az előírtnál több Angionoxot kapott

A kezelőorvosa határozza meg a kezelés módját, beleértve a gyógyszerelés leállítását, és figyeli a mellékhatások megjelenését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi, potenciálisan súlyos mellékhatásokat észleli:

- **amíg a kórházban tartózkodik: azonnal szóljon az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek –**
- **miután már elhagyta a kórházat: vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy, menjen azonnal a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára –**

Az Angiox-szal folytatott kezelés leggyakoribb (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet), fontos mellékhatása a súlyos vérzés, ami a szervezetben bárhol kialakulhat (pl. gyomor, emésztőrendszer (ideértve a vérhányást vagy a véres székletet), hasüreg, tüdők, lágyék, húgyhólyag, szív, szem, fül, orr

vagy agy). Ez **ritkán** szélütést is okozhat, vagy halálos is lehet. Belső vérzés tünete lehet a duzzanat vagy fájdalom megjelenése a lágyékban vagy a karon, a hátfájás, véraláfutás, fejfájás, véres köpet, rózsaszín vagy vörös vizelet, izzadás, ájulásérzet vagy rosszullet, szédülés az alacsony vérnyomás miatt. Nagyobb a valószínűséggel alakul ki vérzés akkor, amikor az Angiox-ot egyéb alvadásgátló vagy antitrombotikus gyógyszerrel együtt alkalmazzák (lásd 2. – „A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek”).

- A vérzés és véraláfutás a szűrés helyén (PCI-kezelés után) fájdalmas is lehet. Ritkán műtétre is szükség lehet a lágyékban futó ér befoltozásához (fistula, pszeudoaneurizma) (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet). Ritkább esetben (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet) csökkenhet a vérlemezkek száma, ami bármilyen vérzést súlyosbíthat. Az ínyszerzés (ritka, 100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet) általában nem súlyos.
- Az allergiás reakciók –nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet) és általában nem súlyosak, de bizonyos körülmények között súlyossá válhatnak, és ritka esetekben halálos kimenetelűek lehetnek az alacsony vérnyomás miatt (sokk). Előfordulhat, hogy korlátozott tünetekkel jelentkeznek, mint például viszketés, a bőr kivörösödése, bőrkiütések vagy apró bőrdudorok. A reakciók esetenként súlyosabbak lehetnek, a tünetek közé tarozhat például a torokviszketés, a torok összeszorulása, a szemek, arc, nyelv vagy az ajkak megduzzadása, a belégzéskor hallható sípoló hang (ún. stridor), és a légzési vagy kilégzési nehézség (sípoló légzés).
- A vérrögképződés (trombózis), egy nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet), melynek súlyos vagy halálos szövödményei lehetnek, például szívroham. A trombózisok közé tartozik a coronaria artéria trombózisa (vérrög a szív artériáiban, vagy a stenten belül, ami szívrohamszerű tüneteket okozhat, és halálos is lehet) és/vagy katéter-trombózis, mindkettő ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

Ha az alábbi (potenciálisan kevésbé súlyos) mellékhatások bármelyikét észleli:

- **amíg a kórházban tartózkodik: szóljon az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek –**
- **miután már elhagyta a kórházat: először kérje ki kezelőorvosa véleményét. Ha nem tudja felvenni a kapcsolatot a kezelőorvosával, menjen azonnal a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára**

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül 1-nél többet érinthet):

- kisebb vérzés

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- anémia (alacsony a vörsejtszám)
- hematoma (bevérzés)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- émelygés (rosszullet) és/vagy hányás (hányinger)

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- megnyúlt protrombin-ido (INR-teszt) (lásd 2. pont, Egyéb gyógyszerek és az Angiox)
- lassú szívverés
- gyors szívverés
- légszomj
- reperfüziós károsodás (nincs vagy lassú visszaáramlás): a szív újra megnyitott verőereiben nem megfelelő a véráramlás)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Angioxot tárolni?

Mivel az Angiox csak kórházban használható, az Angiox tárolása az egészségügyi szakemberek felelőssége.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Liofilizált (fagyasztva szárított) por: Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó.

Elkészített oldat: Hűtőszekrényben (2-8°C hőmérsékleten) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó. Nem fagyasztható.

Az oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halvány sárga színűnek kell lennie.

Az orvos megvizsgálja az oldatot, és ha az részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött, akkor megsemmisíti.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Angiox?

- A készítmény hatóanyaga a bivalirudin.
 - Egy injekciós üveg 250 mg bivalirudint tartalmaz.
 - Feloldás után (5 ml desztillált víz hozzáadásával az injekciós üvegben lévő por feloldásához) 1 ml 50 mg bivalirudint tartalmaz.
 - Hígítás után (az elkészített oldatból 5 ml-t a glükózt vagy nátrium-klorid oldatot tartalmazó infúziós zsákba keverve [össztérfogat 50 ml]) 1 ml 5 mg bivalirudint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mannit és nátrium-hidroxid 2% (a pH beállítására).

Milyen az Angiox külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Angiox por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Az Angiox fehér vagy csaknem fehér por injekciós üvegben.

Kiszerezése: 10 db injekciós üveg kartondobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd
Τηλ: Τηλ: +357-22677710

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. +358 (0) 291294790
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az egészségügyi szakembereknek el kell olvasniuk az Alkalmazási előírásban található, a gyógyszerrendeléshez kapcsolódó összes információt.

Az Angiox percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőtt betegek esetén antikoagulánsként javallott, beleértve az ST-szakasz elevációval járó myocardialis infarctusos (STEMI), primer PCI-n áteső betegeket is.

Az Angiox javallott továbbá instabil anginában, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő, tervezett sürgős vagy korai beavatkozás előtt álló felnőtt betegek kezelésére.

Az Angioxot acetilszalicilsavval és klopidoogrellel kell adni.

Útmutató az elkészítéshez

Az Angiox oldatot aseptikus körülmények között kell elkészíteni és beadni.

Adjon 5 ml steril injekcióhoz való vizet egy injekciós üveg Angiox-hoz, majd kíméletesen mozgassa a tartalmát körkörösén, amíg az teljesen feloldódik és az oldat feltisztul.

Vegyen ki 5 ml-t az injekciós üvegből és hígítsa tovább 50 ml-es végtérifogatig 5%-os glükóz oldattal vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal, ily módon a végső bivalirudin koncentráció 5 mg/ml lesz.

Az elkészített/hígított oldatot megtekintéssel ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e lebegő részecskéket, ill. észlelhető-e elszíneződés. Lebegő részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.

A feloldott/hígított oldat tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén sárga színű.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Inkompatibilitások

A következő gyógyszereket nem szabad a bivalirudin beadására használt infúziós szereléken keresztül beadni, mert az oldat fátályossá válhat, mikrorészecskék képződhetnek, vagy durva kicsapódás léphet fel: altepláz, amiodaron HCl, amfotericin B, klorpromazin hidroklorid (HCl), diazepam, proklorperazin-edizilát, retepláz, sztreptokináz és vankomicin HCl.

Az alábbi hat gyógyszer bizonyos dózisokban inkompatibilis a bivalirudinnal. A 6.2-es pont összefoglalja ezeknek a vegyületeknek kompatibilitási és inkompatibilitási koncentrációit. A bivalirudinnal nagyobb koncentrációban inkompatibilis gyógyszerek a következők: dobutamin-hidroklorid, famotidin, haloperidol-laktát, labetalol-hidroklorid, lorazepam és prometazin-HCl.

Ellenjavallatok

Az Angiox ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy hirudinokkal szembeni túlérzékenység esetén;
- aktív vérzés, a haemostasis zavarai miatt fennálló fokozott vérzési kockázat és/vagy irreverzibilis véralvadási rendellenességek esetén;
- súlyos, kezeletlen magasvérnyomás-betegségben
- subacut bakteriális endocarditis esetén;

- súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc) és dialízisre szoruló betegek számára.
(lásd az Alkalmazási előírás 4.3-as pontját)

Adagolás

PCI-n áteső betegek, beleértve a primer PCI-n áteső, ST-szegmens elevációval járó myocardialis infarctusban (STEMI-ben) szenvedő betegeket

A bivalirudin javasolt adagja PCI-n áteső betegek számára 0,75 mg/testtömeg-kilogramm intravénás bolusban, amit azonnal 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra sebességű intravénás infúzió követ, legalább a beavatkozás időtartama alatt. A PCI-t követően az infúzió legfeljebb 4 órán keresztül folytatható, 1,75 mg/ttkg/óra sebességgel, majd csökkentett 0,25 mg/ttkg/óra dózisban további 4-12 órán keresztül, amennyiben ez klinikailag indokolt. A STEMI-ben szenvedő betegeknél az 1,75 mg/ttkg/óra sebességű infúzió legfeljebb 4 órán keresztül alkalmazható a PCI-t követően, majd 0,25 mg/ttkg/órás csökkentett adagban folytatható további 4-12 órán át, amint azt a klinikai helyzet megkívánja (lásd 4.4 pont).

A primer PCI után a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a myocardialis ischaemia utaló panaszokat és tüneteket.

Instabil anginában/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő betegek

A bivalirudin ajánlott kezdő adagja akut coronaria szindrómában (ACS) szenvedő, gyógyszeresen kezelt betegek számára 0,1 mg/ttkg intravénás bolusban, majd 0,25 mg/ttkg/óra infúzióban. A gyógyszeres kezelésre kijelölt betegek — legfeljebb 72 órán keresztül — továbbra is kaphatják az infúziót 0,25 mg/ttkg/óra adagban.

Ha a gyógyszeresen kezelt betegnél PCI elvégzésére kerül sor, akkor bolus injekcióban további 0,5 mg/ttkg bivalirudint kell alkalmazni az eljárás előtt, az infúzió dózisát pedig 1,75 mg/ttkg/óra adagra kell emelni az eljárás időtartama. A PCI eljárást követően 0,25 mg/ttkg/órás csökkentett adagban folytatható az infúzió 4-12 órán át, amint azt a klinikai helyzet megkívánja.

Azon betegek esetében, akik szívmotor nélküli coronaria-arteria bypass graft (CABG) műtéten esnek át, a műtétig folytatni kell az intravénás (iv.) bivalirudin infúzió adását. Közvetlenül a műtét előtt 0,5 mg/ttkg bolus dózist, ill. ezt követően a műtét ideje alatt 1,75 mg/ttkg/óra intravénás infúziót kell adni.

Szívmotoros CABG műtét előtt álló betegeknél a bivalirudin intravénás infúziót mindaddig folytatni kell, amíg már csak 1 óra van hátra a műtétig – ekkor az infúziót abba kell hagyni és a beteget nem-frakcionált heparinnal (UFH) kell kezelni.

A bivalirudin megfelelő beadása érdekében a teljesen feloldott, elkészített és hígított készítményt beadás előtt alaposan össze kell keverni (lásd 6.6 pont). A bolus dózist gyorsan kell intravénásan befecskendezni annak biztosítására, hogy a beteg a teljes bolust megkapja az eljárás elkezdése előtt.

Az intravénás infúziós szerelvényeket fel kell tölteni bivalirudinnal, hogy a bolus beadása után a gyógyszerinfúzió folyamatossága biztosítva legyen.

A bolus dózis beadása után azonnal el kell indítani az infúziós dózist, hogy a beteg megkapja az eljárás elkezdése előtt, és megszakítás nélkül folytatni kell az eljárás teljes időtartama alatt. A bivalirudin bolus dózis biztonságosságát és hatásosságát a beadását követő infúzió alkalmazása nélkül nem vizsgálták, ezért ez nem javasolt még rövid időtartamúra tervezett PCI eljárás esetén sem.

Az aktivált alvadási idő (ACT) megnyúlása vehető figyelembe annak jelzésére, hogy a beteg megkapta a bivalirudint.

Veseelégtelenség

Az Angiox ellenjavallt súlyos veseelégtelenségben szenvedő (GFR <30 ml/perc), valamint dialízisre szoruló betegek számára (lásd 4.3 pont).

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ACS-ban alkalmazandó dózist (0,1 mg/ttkg bolusban / 0,25 mg/ttkg/óra infúzióban) nem szabad módosítani.

Közepes fokú vesekárosodásban (GFR 30-59 ml/perc) szenvedő, PCI előtt álló betegeknél az infúziót lassabban, 1,4 mg/ttkg/óra sebességgel kell beadni (akár kezelték őket bivalirudinnal ACS miatt, akár nem). A bolus dózisát nem szabad megváltoztatni az előbbieken ACS-re vagy PCI-re vonatkozóan előírt adagoláshoz képest.

Májkárosodás

Nem szükséges a dózist módosítani.

(Az adagolással kapcsolatos összes információt lásd az Alk. előírás 4.2. pontját)

Felhasználhatósági időtartam

4 év

Elkészített oldat: Kémiai és fizikai stabilitását – a felbontást követően – 2-8°C hőmérsékleten 24 órán keresztül őrzi meg. Hűtőszekrényben (2-8°C hőmérsékleten) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Kémiai és fizikai stabilitását 25°C hőmérsékleten 24 órán keresztül őrzi meg. Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó. Nem fagyasztható!