

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af bivalirúdíni.

Eftir að lyfið hefur verið leyst upp inniheldur 1 ml 50 mg af bivalirúdíni.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml 5 mg af bivalirúdíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn (stofn fyrir innrennslisþykkni).

Hvítt eða beinhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Angiox er ætlað til notkunar sem segavarnarlyf hjá fullorðnum sjúklingum sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu (percutaneous coronary intervention, PCI), þ.m.t. sjúklingum sem fá hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) og fara í bráða (primary) kransæðaaðgerð með þræðingu.

Angiox er einnig ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) sem eiga að fara í bráðaaðgerð eða fljótlega í aðgerð.

Angiox skal gefa ásamt acetýlsalicýlsýru og klópidógreli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Angiox skal gefið af lækni sem hefur reynslu af bráðameðferð kransæðasjúkdóma eða kransæðaaðgerðum í þræðingu.

Skammtar

Sjúklingar sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu, þ.m.t. sjúklingar með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu

Ráðlagður skammtur af bivalirúdíni hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er 0,75 mg/kg líkamsþyngdar gefinn með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt strax eftir með innrennsli 1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. í að minnsta kosti þann tíma sem aðgerðin tekur. Innrennsli 1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. má halda áfram í allt að 4 klukkustundir eftir aðgerðina með lækkuðum 0,25 mg/kg líkamsþyngdar/klst. innrennslisskammti í 4 – 12 klukkustundir til viðbótar eins og klínískt ástand gefur tilefni til. Hjá sjúklingum með STEMI skal halda innrennsli 1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. áfram í allt að 4 klukkustundir eftir aðgerðina og því haldið áfram með lækkuðum 0,25 mg/kg líkamsþyngdar/klst. innrennslisskammti í 4 - 12 klst. til viðbótar eins og klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal náið með sjúklingum eftir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu með tilliti til einkenna sem benda til hjartablóðþurrðar.

Sjúklingar með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI)

Ráðlagður upphafsskammtur af bivalirúdíni fyrir sjúklinga undir læknisefirliti með bráðan kransæðasjúkdóm er 0,1 mg/kg gefinn með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt eftir með innrennsli 0,25 mg/kg/klst. Sjúklingar sem eiga að fá lyfjameðferð mega fá innrennsli 0,25 mg/kg/klst. í allt að 72 klst. Ef sjúklingurinn undir læknisefirliti fer í kransæðaaðgerð með þræðingu (PCI) skal gefa 0,5 mg/kg viðbótarhleðsluskammt af bivalirúdíni með inndælingu í bláæð fyrir aðgerðina og auka innrennslið í 1,75 mg/kg/klst. meðan á aðgerðinni stendur. Eftir þræðinguna má halda áfram að gefa lægri innrennisskammtinn, 0,25 mg/kg/klst. eins og klínísk þörf er á í allt að 4 til 12 klst.

Hjá sjúklingum sem fara í kransæðahjáveituaðgerð (CABG) án dælu skal halda áfram innrennsli bivalirúdíns í bláæð fram að aðgerð. Rétt fyrir aðgerð skal gefa 0,5 mg/kg með stakri inndælingu, sem fylgt er eftir með 1,75 mg/kg/klst. innrennsli í bláæð meðan á aðgerðinni stendur.

Hjá sjúklingum sem fara áfram í kransæðahjáveituaðgerð með dælu skal halda innrennsli bivalirúdíns í bláæð áfram þar til 1 klst. fyrir aðgerð og hætta þá innrennslinu og meðhöndla sjúklinginn með óþáttuðu heparíni.

Til að tryggja rétta lyfjagjöf bivalirúdíns, skal gæta þess að fullkomlega uppleyst, blandað og þynnt lyfið hafi samlagast vel áður en það er gefið (sjá kafla 6.6). Gefa á hleðsluskammtinn hratt í bláæð til að tryggja að hann komist allur í æð sjúklingsins áður en aðgerð hefst.

Bæta skal bivalirúdíni í innrennisslöngurnar til að tryggja samfellt innrennsli lyfsins eftir að hleðsluskammturinn hefur verið gefinn.

Hefja ber gjöf innrennisskammtsins tafarlaust eftir gjöf hleðsluskammtsins, þannig að tryggt sé að sjúklingurinn fái lyfið áður en aðgerð hefst, og halda skal áfram að gefa hann óslitið allan tímann sem aðgerðin varir. Öryggi og verkun staks hleðsluskammts af bivalirúdíni, án þess að honum sé fylgt eftir með innrennsli, hafa ekki verið metin og hann er því ekki ráðlagður, jafnvel þótt stutt þræðing sé fyrirhuguð.

Nota má hækkun ACT-gildis (virkjaðs blóðstorknunartíma) til marks um að sjúklingur hafi fengið bivalirúdín.

ACT-gildi 5 mínútum eftir upphafsskammt af bivalirúdíni er að meðaltali 365 +/- 100 sekúndur. Ef ACT-gildi eftir 5 mínútur er minna en 225 sekúndur skal gefa annan 0,3 mg/kg skammt.

Þegar ACT-gildið er orðið hærra en 225 sekúndur er ekki þörf á frekara eftirliti svo fremi að 1,75 mg/kg/klst. innrennisskammturinn hafi verið gefinn rétt.

Þegar ACT-gildi hækkar ekki nægilega mikið ber að íhuga möguleikann á mistökum í lyfjameðferð, t.d. ófullnægjandi blöndun Angiox eða bilun á inngjafarþúnaði í bláæð.

Slagæðasliðnið má fjarlægja 2 klukkustundum eftir að innrennislisgjöf bivalirúdíns hefur verið hætt án þess að frekar sé fylgst með segavarnaráhrifum.

Notkun með annarri blóðþynningarmeðferð

Stöðluð stuðningsmeðferð fyrir innlögn á sjúkrahús hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem fara í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu á að innihalda klópidógrei og gæti innihaldið snemmbúna gjöf óþáttaðs heparíns (sjá kafla 5.1).

Sjúklingum má gefa Angiox 30 mínútum eftir að hætt er að gefa óþáttað heparín í bláæð, eða 8 klukkustundum eftir að hætt er að gefa heparín með lítinn sameindþunga undir húð.

Nota má Angiox með GP IIb/IIIa hemli. Til þess að fá frekari upplýsingar um notkun bivalirúdíns með eða án GP IIb/IIIa hemils, sjá kafla 5.1.

Skert nýrnastarfsemi

Angiox má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði (GFR) <30 ml/mín.) né sjúklingum sem eru háðir skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Ekki skal aðlaga skammta fyrir bráða kransæðasjúkdóma (0,1 mg/kg inndæling/ 0,25 mg/kg/klst. innrennsli) hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (GFR 30-59 ml/mín) sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu (hvort sem þeir eru í meðferð með bivalirúdíni vegna bráðs kransæðasjúkdóms eða ekki) skal innrennslisþráði vera minni, 1,4 mg/kg/klst. Ekki skal breyta skammtinum til inndælingar frá því sem lýst er hér að framan fyrir bráðan kransæðasjúkdóm eða þræðingu.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ber að fylgjast vandlega með klínískum einkennum um blæðingar meðan á þræðingu stendur þar sem úthreinsun bivalirúdíns er skert hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Ef ACT-gildi eftir 5 mínútur er lægra en 225 sekúndur skal gefa annan 0,3 mg/kg hleðsluskammt og athuga ACT-gildið aftur 5 mínútum eftir gjöf seinni hleðsluskammtsins.

Ef ACT-gildi hækkar ekki nægilega mikið ber að íhuga möguleikann á villu í lyfjagjöf, t.d. ófullnægjandi blöndun Angiox eða bilun á inngjafarþúnaði í bláæð.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf breytinga á skammti. Lyfhrifarannsóknir benda til að umbrot bivalirúdíns í lifur séu takmörkuð, og því hefur öryggi og virkni bivalirúdíns ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir sjúklingar

Gæta skal varúðar vegna aukinnar blæðingarhættu hjá öldruðum vegna aldurstengdrar minnkunar á nýrnastarfsemi. Skammtaaðlaganir fyrir þennan aldurshóp ber að byggja á nýrnastarfsemi.

Börn

Engin ábending er fyrirbyggjandi fyrir notkun Angiox handa börnum yngri en 18 ára og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta. Fyrirbyggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Angiox er ætlað til notkunar í bláæð.

Angiox skal upphaflega blandað þannig að úr verði 50 mg/ml lausn af bivalirúdíni. Blandað lyfið skal svo þynnt frekar í 50 ml heildarrúmmál sem gefur 5 mg/ml lausn af bivalirúdíni.

Blandað og þynnt lyf þarf að hafa samlagast vel áður en það er gefið.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Angiox má ekki nota handa sjúklingum með:

- þekkt ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir hínúdínefnum
- virka blæðingu eða aukna blæðingarhættu vegna blæðingarsjúkdóma og/eða óafturkræfra storkukvilla
- alvarlegan háþrýsting
- meðalbráða hjartapelsbólgu af völdum baktería

- alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín.) og sjúklingum sem eru háðir skilunarmeðferð

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Angiox er ekki ætlað til gjafar í vöðva. Gefið ekki í vöðva.

Blæðing

Fylgjast verður vandlega með hvort sjúklingar fá einkenni eða teikn um blæðingu meðan á meðferð stendur, einkum ef bivalirúdín er gefið samtímis öðru blóðþynningarlyfi (sjá kafla 4.5). Þó flestar blæðingar í tengslum við bivalirúdín verði við gatið á slagæðinni hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu, getur blæðing orðið hvar sem er meðan á meðferðinni stendur. Óútskýrð lækun blóðkornaskila, blóðrauða eða blóðþrýstings gæti bent til blæðingar. Hætta setti meðferð ef grunur er um eða vart verður blæðingar.

Ekki er þekkt mótefni gegn bivalirúdíni en áhrif þess eru skammvinn ($T_{1/2}$ er 25 ± 12 mínútur).

Langvarandi innrennsli bivalirúdíns í ráðlögðum skömmtum eftir aðgerð hefur ekki verið tengt aukinni tíðni blæðinga (sjá kafla 4.2).

Samtímis gjöf með blóðflagnahemlum eða blóðþynningarlyfjum

Búast má við að blæðingarhætta aukist við samtímis notkun blóðþynningarlyfja (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal reglulega með klínískum og lífrænum breytum blæðingarstöðvunar þegar bivalirúdín er gefið ásamt blóðflagnahemli eða blóðþynningarlyfi.

Hjá sjúklingum sem taka warfarín og eru meðhöndlaðir með bivalirúdíni skal taka til athugunar að fylgjast með INR til þess að ganga úr skugga um að sömu gildi og fyrir meðferð náist á ný eftir að meðferð með bivalirúdíni er hætt.

Ofnæmi

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð í klínískum rannsóknum ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$). Gera skal nauðsynlegar ráðstafanir til að bregðast við því. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu merki um ofnæmisviðbrögð, meðal annars ofsakláði, útbreiddur ofsakláði, þrengsli fyrir brjosti, hvæs í lungum, lágþrýstingur og bráðafnæmi. Ef lost verður, skal fara eftir gildandi lækningastöðlum fyrir meðferð á losti. Örsjaldan ($\leq 1/10.000$) hefur verið tilkynnt um lífshættulegt ofnæmislost eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

Bivalirúdín-mótefni hafa komið fram við meðferð í mjög sjaldgæfum tilvikum og þau hafa ekki verið tengd klínískum merkjum um ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbrögð. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa áður fengið lepirúdín-meðferð og þróað með sér lepirúdín-mótefni.

Bráð segamyndun í stoðneti

Bráðar segamyndunar í stoðneti (<24 klst.) hefur orðið vart hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem fara í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu og meðferðin hefur falist í bráðri aðgerð á viðkomandi æð (Target Vessel Revascularisation, TVR) (sjá kafla 4.8 og 5.1). Meirihluti þessara tilvika var ekki banvænn. Þessi aukna hætta á bráðri segamyndun í stoðneti kom fram á fyrstu 4 klukkustundum eftir að aðgerðinni var lokið meðal sjúklinga sem annað hvort hættu að fá innrennsli með bivalirúdíni í lok aðgerðarinnar eða fengu áfram lækkaðan 0,25 mg/kg líkamsþyngdar/klst. innrennisskammt (sjá kafla 4.2). Sjúklingar skulu dvelja í minnst 24 klst. þar sem aðstaða er til að meðhöndla blóðþurrðarfygikvilla og fylgjast skal náið með sjúklingum eftir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu með tilliti til einkenna sem samræmast hjartablóðþurrð.

Innri geislun

Segamyndun í aðgerð hefur sést við gammageislun inni á æð samtímis Angiox gjöf.

Angiox ætti að nota með varúð þegar betageislun er beitt inni í æð.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er nær „natríumfrítt“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir hafa verið rannsakaðar við blóðflagnahemlandi lyf, þar með talið asetýlsalisýlsyrur, ticlópidín, klópidógrél, abcixímab, eptifibatíð eða tírófíban. Niðurstöðurnar benda ekki til lyfhrifamilliverkana við þessi lyf.

Samtímis notkun blóðþynningarlyfja (heparín, warfarín, segaleysandi- eða blóðflagnavirk lyf) kann að auka hættu á blæðingu þegar verkunarmáti þeirra er hafður í huga.

Hvað sem því líður, ætti að fylgjast reglulega með klínískum og lífrænum breytum blæðingarstöðvunar þegar bivalirúdín er gefið ásamt blóðflagnahemli eða blóðþynningarlyfi.

4.6 Meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun bivalirúdíns á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um áhrif lyfsins á meðgöngu, þroska fóstursvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3.).

Ekki má nota Angiox á meðgöngu nema meðferð með bivalirúdíni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort bivalirúdín skilst út í brjóstamjólk. Gæta ætti varúðar ef Angiox er gefið konu með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Angiox hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

- Algengustu alvarlegu og banvænu aukaverkanirnar eru meiri háttar blæðing (blæðing á íkomustað og annars staðar en á íkomustað, þ.m.t. blæðing innan höfuðkúpu) og ofnæmi, þ.m.t. ofnæmislost. Mjög sjaldgæfar tilkynningar hafa verið um segamyndun í kransæð og segamyndun í kransæðastoðneti með hjartadrepum og einnig um segamyndun í æðalegg. Mistök í lyfjagjöf geta leitt til banvænnar segamyndunar.
- Hjá sjúklingum sem fá warfarín hækkar INR-gildi við gjöf bivalirúdíns.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem vart hefur orðið við notkun bivalirúdíns í HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 rannsóknunum og við reynslu eftir markaðssetningu eru taldar upp eftir líffærum í töflu 1.

Tafla 1. Aukaverkanir sem vart hefur orðið við notkun bivalirúðins í HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 rannsóknunum og við reynslu eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)
Blóð og eitlar		Lækkaður blóðrauði	Blóðflagnafæð, blóðleysi		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi, þ.á m. bráðaofnæmi og ofnæmislost, þ.á m. banvæn tilvik		
Taugakerfi			Höfuðverkur	Blæðing innan höfuðkúpu	
Augu				Blæðing innan augna	
Eyru og vöfundarhús				Blæðing í eyrum	
Hjarta				Hjartabrenning, blæðing í gollurshúsi, hjartadrep, segamyndun í kransæð, hægs láttur, sleglahraðsláttur, hjartaöng, brjóstverkur	
Æðar	Minni háttar blæðing á hvaða stað sem er	Meiri háttar blæðing á hvaða stað sem er, þ.á m. banvæn tilvik	Margúll, lágbrýstingur	Segamyndun í kransæðastoðneti, þ.á m. banvæn tilvik ^c , segamyndun, þ.á m. banvæn tilvik, slag- og bláæðarfistill, segamyndun í æðalegg, sýndaræðagúlpur (vascular pseudoaneurysm)	Langvarandi þrýstingsheil kenni ^{a, b}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir, blóðhósti, blæðing í koki	Lungnablæðing, mæði ^a	
Meltingarfæri			Blæðing í meltingarvegi (þ. á m. blóðuppköst, sortusaur, vélindablæðing, endaparmsblæðing), blæðing aftan skinu, blæðing í tannholdi, ógleði	Skinublæðing, margúll aftan skinu, uppköst	
Húð og undirhúð		Flekkablæðing		Útbrot, ofsakláði	
Stoðkerfi og stoðvefur				Bakverkur, verkur í nára	
Nýru og þvægfæri			Blóðmiga		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Blæðing á íkomustað, margúll á stungustað við æð ≥ 5 cm, margúll á stungustað við æð < 5 cm		Viðbrögð á inndælingarstað (ópægindi á inndælingarstað, verkur á inndælingarstað, viðbragð á stungustað)	
Rannsóknarniðurstöður				Hækkað INR ^d	
Áverkar og eitranir				Endurgegnflæðis-áverki (ekkt eða hægt endurgegnflæði), mar	

- a. Aukaverkanir sem greindust við reynslu eftir markaðssetningu.
- b. Tilkynnt hefur verið um langvarandi þrýstingsheilkenni (compartment syndrome) sem fylgikvilla margúls í framhandlegg eftir gjöf bivalirúðins í sveifaræð við reynslu eftir markaðssetningu.
- c. Frekari upplýsingar um segamyndun í stoðneti eru veittar í kafla 4.8: HORIZONS rannsóknin (Sjúklingar með hjartadrep með ST hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu). Sjá kafla 4.4 til að fá leiðbeiningar um hvernig fylgjast eigi með bráðri segamyndun í stoðneti.
- d. Í kafla 4.4. er lýst varúðarráðstöfunum varðandi eftirlit með INR gildi þegar bivalirúðin er gefið samtímis warfaríni.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðingar

Í öllum klínískum rannsóknum var gögnun um blæðingar safnað aðskilið frá aukaverkunum og í töflu 6 er að finna samantekt um blæðingar ásamt þeim blæðingaskilgreiningum sem notaðar voru í hverri rannsókn.

HORIZONS rannsóknin (Sjúklingar með hjartadrep með ST hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu)

Blóðflögur, blæðing og storknun

Í HORIZONS rannsókninni var bæði meiri háttar og minni háttar blæðing algeng ($\geq 1/100$ og $< 1/10$). Tíðni meiri háttar og minni háttar blæðingar var marktækt minni hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bivalirúðinni samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með heparíni ásamt GP IIb/IIIa hemli. Tíðni meiri háttar blæðinga er sýnd í töflu 6. Meiri háttar blæðing kom oftast fram á slíðurástungustað. Algengasta aukaverkunin var margúll < 5 cm á stungustaðnum.

Í HORIZONS rannsókninni var greint frá blóðflagnafæð hjá 26 sjúklingum (1,6%) sem meðhöndlaðir voru með bivalirúðinni og 67 sjúklingum (3,9%) sem meðhöndlaðir voru með heparíni ásamt GP IIb/IIIa hemli. Allir sjúklingarnir sem meðhöndlaðir voru með bivalirúðinni fengu acetylsalicylsýru samtímis, allir nema 1 fengu klópidógrél og 15 fengu einnig GP IIb/IIIa hemil.

ACUITY rannsóknin (Sjúklingar með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI))

Eftirfarandi gögn eru byggð á klínískri rannsókn með bivalirúðinni hjá 13.819 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm, 4.612 var slembiraðað á bivalirúðin eitt sér, 4.604 var slembiraðað á bivalirúðin og GP IIb/IIIa-hemil og 4.603 var slembiraðað á annað hvort ópáttað heparín eða enoxaparín og

GP IIb/IIIa-hemil. Aukaverkanir voru tíðari hjá konum og sjúklingum eldri en 65 ára en hjá körlum eða yngri sjúklingum bæði í bivalirúdín og heparín samanburðarhópunum.

Um það bil 23,3% sjúklinga sem fengu bivalirúdín fundu fyrir a.m.k. einu meintilviki og 2,1% fengu aukaverkun af völdum lyfsins. Aukaverkanir af bivalirúdíninni eru flokkaðar eftir líffærum í töflu 1.

Blóðflögur, blæðing og storknun

Í ACUITY var gögnum um blæðingar safnað aðskildum frá aukaverkunum.

Meiri háttar blæðing var skilgreind sem eitt af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, aftan skinu, innan auga, blæðing á íkomustað sem krefst inngríps með geislun eða skurðaðgerð, margúll ≥ 5 cm í þvermál á stungustað, þéttni blóðrauða lækkuð um ≥ 4 g/dl án þekktrar blæðingar, þéttni blóðrauða lækkuð um ≥ 3 g/dl, vegna staðfestrar blæðingar, endurtekin aðgerð vegna blæðinga eða gjöf einhverra blóðþátta. Minni háttar blæðing var skilgreind sem allar blæðingar sem ekki féllu undir skilgreiningu meiri háttar blæðingar. Minni háttar blæðing var mjög algeng ($\geq 1/10$) og meiri háttar blæðing var algeng ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Tíðni meiri háttar blæðinga hjá sjúklingum sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er sýnd í töflu 6 og í töflu 7 er sýnd tíðnin hjá þeim sem fengu meðferð skv. rannsóknaráætlun (sjúklingar sem fengu klópidógrell og acetýlsalísýlsýru). Bæði meiri háttar og minni háttar blæðingar komu marktækt sjaldnar fyrir með bivalirúdíninu einu sér en hjá samanburðarhópunum sem fengu heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli og bivalirúdín ásamt GP IIb/IIIa hemli. Svipuð minnkun blæðinga kom fram hjá sjúklingum sem fluttir voru yfir á bivalirúdín af heparín-meðferðum ($N=2.078$).

Meiri háttar blæðing varð oftast við slíðurástungustað. Aðrir blæðingarstaðir sem sjaldnar sáust, með meiri en 0,1% tíðni blæðingar (sjaldgæf), voru „annar“ ástungustaður, aftan skinu, meltingarfæri, eyra, nef eða háls.

Greint var frá blóðflagnafæð hjá 10 sjúklingum sem fengu bivalirúdín og tóku þátt í ACUITY rannsókninni (0,1%). Meirihluti þessara sjúklinga fékk asetýlsalísýlsýru og klópidógrell samhliða og 6 af þessum 10 sjúklingum fengu einnig GP IIb/IIIa hemil. Dánartíðni meðal þessara sjúklinga var núll.

REPLACE-2 rannsóknin (Sjúklingar sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu)

Eftirfarandi gögn eru byggð á klínískri rannsókn bivalirúdíns hjá 6.000 sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu og var helmingi þeirra gefið bivalirúdín (REPLACE-2). Aukaverkanir voru tíðari hjá konum og sjúklingum eldri en 65 ára en hjá körlum eða yngri sjúklingum bæði í bivalirúdín og heparín samanburðarhópunum.

Um það bil 30% sjúklinga sem fengu bivalirúdín urðu fyrir að minnsta kosti einu meintilviki og 3% fundu fyrir aukaverkun vegna lyfsins. Aukaverkanir af bivalirúdíninni eru flokkaðar eftir líffærum í töflu 1.

Blóðflögur, blæðing og storknun

Í REPLACE-2 var gögnum um blæðingar safnað aðskilið frá meintilvikum. Tíðni meiri háttar blæðinga hjá sjúklingum sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er sýnd í töflu 6.

Meiri háttar blæðing var skilgreind sem tilvik einhvers af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan skinu, blóðtap sem leiðir til gjafar að minnsta kosti tveggja eininga af blóði eða rauðkornaþykkn, eða blæðing sem leiðir til lækkunar blóðrauða um meira en 3 g/dl, eða lækkun blóðrauða um meira en 4 g/dl (eða 12% blóðkornaskil) án þess að blæðingarstaður finnist. Minni háttar blæðing var skilgreind sem sérhvert atvik blæðingar sem ekki uppfyllti skilyrði meiri háttar blæðingar. Minni háttar blæðing var mjög algeng ($\geq 1/10$) og meiri háttar blæðing var algeng ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Bæði minni háttar og meiri háttar blæðingar komu greinilega sjaldnar fyrir með bivalirúdíni en hjá samanburðarhópnum sem fékk heparín ásamt GP IIb/IIIa hemlum. Meiri háttar blæðing varð oftast við slíðurástungustað. Aðrir blæðingarstaðir sem sjaldnar sáust, með meiri en 0,1% tíðni blæðingar (sjaldgæf), voru „annar“ ástungustaður, aftan skinu, meltingarfæri, eyra, nef eða háls.

Í REPLACE-2 kom blóðflagnafæð fyrir hjá 20 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bivalirúdíni (0,7%). Meirihluti þessara sjúklinga fékk acetylsalicylsýru og klópidógrei samtímis og 10 af 20 sjúklingum fengu jafnframt GP IIb/IIIa hemil. Dánartíðni meðal þessara sjúklinga var engin.

Bráð hjartaáföll

HORIZONS rannsóknin (Sjúklingar með hjartadrep með ST hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu)

Eftirfarandi upplýsingar byggjast á klínískri rannsókn á bivalirúdíni hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun sem fóru í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu; 1.800 sjúklingum var slembiraðað til að fá bivalirúdín eitt sér og 1.802 sjúklingum var slembiraðað til að fá heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli. Oftar var greint frá alvarlegum aukaverkunum í hópnum sem fékk heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli en hópnum sem var meðhöndlaður með bivalirúdíni.

Alls 55,1% sjúklinga sem fengu bivalirúdín fengu minnst eitt meintilvik og 8,7% fengu aukaverkun af lyfinu. Aukaverkanir af bivalirúdíni eru flokkaðar eftir líffærum í töflu 1. Tíðni segamyndunar í stoðneti á fyrstu 24 klst. var 1,5% hjá sjúklingum sem fengu bivalirúdín samanborið við 0,3% hjá sjúklingum sem fengu óþáttað heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli ($p=0,0002$). Tvö dauðsföll urðu eftir bráða segamyndun í stoðneti, eitt í hvorum armi rannsóknarinnar. Tíðni segamyndunar í stoðneti frá 24 klst. til 30 daga var 1,2% hjá sjúklingum sem fengu bivalirúdín samanborið við 1,9% hjá sjúklingum sem fengu óþáttað heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli ($p=0,1553$). Alls 17 dauðsföll urðu eftir meðalbráða segamyndun í stoðneti, 3 í arminum sem fékk bivalirúdín og 14 í arminum sem fékk óþáttað heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli. Enginn tölfæðilega marktækur mismunur var á tíðni segamyndunar í stoðneti milli meðferðararmanna eftir 30 daga ($p=0,3257$) og 1 ár ($p=0,7754$).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Greint hefur verið frá ofskömmtn þar sem allt að 10 sinnum ráðlagðir skammtar hafa verið notaðir í klínískri rannsókn. Einnig hefur verið greint frá notkun stakra skammta allt að 7,5 mg/kg. Blæðingar hefur verið getið í sumum tilkynningum um ofskömmtn.

Komi til ofskömmtnar skal hætta tafarlaust meðferð með bivalirúdíni og gæta náið að merkjum um blæðingar hjá sjúklingnum.

Komi til meiri háttar blæðingar skal strax hætta bivalirúdín-meðferð. Ekkert þekkt móteitur er til gegn bivalirúdíni, þó er hægt að fjarlægja bivalirúdín með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á trombín, ATC-flokkur: B01AE06.

Verkunarháttur

Angiox inniheldur bivalirúdín, beinan og sértækan trombínhemil sem binst bæði við hvatastaðinn og anjón-bindistað utan hvatastaðar trombíns bæði í vökvafasa og storkubundið.

Trombín er lykilþáttur í segamynduninni, klýfur fibrínógen í fibrín-einliður og virkjar þátt XIII til XIIIa, sem gerir fibríni kleift að mynda samgilda víxlbundna byggingu sem gerir blóðsegann stöðugan. Trombín virkjar líka þætti V og VIII, sem ýtir undir frekari myndun trombíns, með því að virkja blóðflögur, örva þyrpingu og losun kyrnis. Bivalirúdín vinnur gegn sérhverjum þessum áhrifum trombíns.

Bindingu bivalirúdíns við trombín, og þar með virkni þess, er hægt að snúa við þegar trombín klýfur hægt Arg₃-Pro₄ bindingu bivalirúdínsins, en það leiðir af sér endurvirkjun trombínvirkni. Þannig verkar bivalirúdín í fyrstu sem samkeppnislaus hemill trombíns, en breytist þegar frá líður í samkeppnishemil sem leyfir trombínsameindum sem voru heft í fyrstu að verka með öðrum blóðstorkunar-ensímhvarfefnum og blóðstorkun ef þarf.

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að bivalirúdín heftir bæði leysanlegt (frítt) og storkubundið trombín. Bivalirúdín er áfram virkt og hlutleysist ekki af efnum sem losna úr blóðflögum.

Rannsóknir *in vitro* hafa einnig sýnt að bivalirúdín lengir virkjaðan tromboplastíntíma (aPTT), trombín-tíma (TT) og prótrombín-tíma (PT) í eðlilegum plasma í mönnum í hlutfalli við þéttni og að bivalirúdín veldur ekki viðbrögðum blóðflagnakekkjunar gegn sermi úr sjúklingum sem hafa fengið blóðflagnafæð af völdum heparíns/segamyndunarheilkenni (HIT/HITS).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum hefur bivalirúdín segavarnarvirkni háð skammti og styrk eins og kemur fram í lengri ACT, aPTT, PT, INR og TT. Bivalirúdín sem gefið er í bláæð hefur mælanleg segavarnaráhrif innan nokkurra mínútna.

Lyfhrif

Lyfhrif bivalirúdíns er hægt að meta með því að gera storkupróf, þar með talið ACT. ACT-gildið er tengt skammti og þéttni bivalirúdíns í plasma. Gögn frá 366 sjúklingum benda til þess að samtímis meðferð með GP IIb/IIIa-hemlum hefur ekki áhrif á ACT.

Verkun og öryggi

Í klínískum rannsóknum hefur bivalirúdín gefið viðunandi segavörn í kransæðaaðgerðum með þræðingu.

HORIZONS rannsókn (Sjúklingar með hjartadrep með ST hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu)

HORIZONS rannsóknin var framsýn, tvíarma, einblind, slembiröðuð fjölsetra rannsókn til þess að staðfesta öryggi og verkun bivalirúdíns hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem fóru í bráða (primary) kransæðaaðgerð með þræðingu þar sem ígrætt var stoðnet, annað hvort hæglosandi paclitaxel-húðað stoðnet (TAXUS™) eða að öðru leyti eins óhúðað, bert málmstoðnet (Express2™). Alls 3.602 sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort bivalirúdín (1.800 sjúklingar) eða óþáttað heparín og GP IIb/IIIa hemil (1.802 sjúklingar). Allir sjúklingar fengu acetylsalicylsýru og klópidógrei og tvisvar sinnum fleiri sjúklingar (u.þ.b. 64%) fengu 600mg hleðsluskammt af klópidógrei en 300mg hleðsluskammt af klópidógrei. Um það bil 66% af sjúklingum voru formeðhöndlaðir með óþattuðu heparíni.

Skammturinn af bivalirúdíni sem notaður var í HORIZONS var sá sami og sá sem notaður var í REPLACE-2 rannsókninni (0,75 mg/kg gefin með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt eftir með

1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. innrennsli). Alls 92,9% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru fóru í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu sem fyrstu meðferð.

Greining og niðurstöður úr HORIZONS rannsókninni eftir 30 daga fyrir þýðið sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) eru sýndar í töflu 2. Niðurstöður eftir 1 ár samræmdust niðurstöðunum eftir 30 daga.

Blæðingaskilgreiningar og niðurstöður úr HORIZONS rannsókninni eru sýndar í töflu 6.

Tafla 2. Niðurstöður úr HORIZONS rannsókninni eftir 30 daga (þýðið sem ætlunin var að meðhöndla, ITT)

Endapunktur	Bivalirúdín (%)	Óþáttað heparín + GP IIb/IIIa hemill (%)	Hlutfallsleg áhætta [95% CI]	p-gildi*
	N = 1.800	N = 1.802		
Samsett eftir 30 daga				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Meiri háttar blæðing ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Blóðþurrðarþættir				
Dauði af öllum orsökum	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Endurtekið hjartadrep	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Bráð aðgerð á æð þar sem blóðþurrðar gætir	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Heilablóðfall	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*P-gildi betri útkomu. Meiri háttar aukaverkanir sem tengjast hjarta/blóðþurrð (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events, MACE) voru skilgreindar sem tilvik einhvers af eftirfarandi: dauði, endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða bráð aðgerð á æð þar sem blóðþurrðar gætir. Meiri háttar blæðing var skilgreind eftir AUCITY blæðingaskilgreiningunum.

ACUITY rannsókn (Sjúklingar með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI))

ACUITY rannsóknin var framvirk, slembiröðuð, opin rannsókn á bivalirúdíninu með eða án GP IIb/IIIa hemils (armar annars vegar B og hins vegar C) samanborið við óþáttað heparín eða enoxaparín með GP IIb/IIIa-hemli (armur A) hjá 13.819 sjúklingum í áhættuhópi að fá bráðan kransæðasjúkdóm.

Í örmum B og C í ACUITY rannsókninni var ráðlagður skammtur af bivalirúdíninu í upphafi eftir slembiröðun 0,1 mg/kg stakur skammtur í bláæð, fylgt eftir með samfelldu innrennsli 0,25 mg/kg/klst. í bláæð meðan á æðamyndatöku stendur eða samkvæmt klínískum þörfum.

Sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu var gefinn 0,5 mg/kg viðbótarskammtur af bivalirúdíninu með inndælingu í bláæð og innrennsli í bláæð aukið í 1,75 mg/kg/klst.

Í armi A í ACUITY rannsókninni var óþáttað heparín eða enoxaparín gefið samkvæmt viðeigandi viðmiðunarreglum við meðhöndlun bráðs kransæðasjúkdóms hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng og hjartadrep án ST-hækkunar. Sjúklingum í örmum A og B var einnig slembiraðað til að fá GP IIb/IIIa hemil annað hvort strax við slembiröðun (fyrir æðamyndatöku) eða um leið þræðingin var gerð. Alls fengu 356 sjúklingar (7,7%) sem var slembiraðað í arm C einnig GP IIb/IIIa hemil.

Sjúklingum í ACUITY rannsókninni með einkenni er bentu til verulegrar áhættu sem krafðist æðamyndatöku innan 72 klst. var dreift jafnt á milli meðferðarmanna þriggja. U.þ.b. 77% sjúklinganna höfðu endurtekna blóðþurrð, u.þ.b. 70% höfðu breytingar á hjartalínuriti eða hækkuð mæligildi tengd

starfsemi hjartans (cardiac biomarkers), u.þ.b. 28% voru með sykursýki og u.þ.b. 99% sjúklinga gengust undir æðamyndatöku innan 72 klst.

Eftir mat á æðamyndum voru sjúklingar flokkaðir ýmist í lyfjameðferð (33%), kransæðaaðgerð með þræðingu (56%) eða kransæðahjáveituaðgerð (11%). Viðbótarmeðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum sem notuð var í rannsókninni fól í sér acetýlsalicýlsýru og klópidógrel.

Frumgreining og niðurstöður ACUITY eftir 30 daga og 1 ár fyrir allt þýðið (ITT) og sjúklinga sem fengu acetýlsalicýlsýru og klópidógrel samkvæmt rannsóknaráætlun (fyrir æðamyndatöku eða þræðingu) eru sýndar í töflum 3 og 4.

Tafla 3. ACUITY rannsókn: Mismunur á áhættu fyrir samsettan endapunkt blóðþurrðar og þætti hennar eftir 30 daga og 1 ár hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT).

	Allt þýðið (ITT)				
	Armur A óþáttað heparín/enox + GPIIb/IIIa hemill (N=4603) %	Armur B bival +GPIIb/IIIa hemill (N=4604) %	B - A Mismunur áhættu (95% CI)	Armur C bival eitt sér (N=4612) %	C - A Mismunur áhættu (95% CI)
30 dagar					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Dauði	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Hjartadrep	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (0,51, 0,72)
1 ár					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Dauði	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Hjartadrep	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tafla 4. ACUITY rannsókn: Mismunur á áhættu fyrir samsetta endapunkt blóðþurrðar og þætti hennar eftir 30 daga og 1 ár hjá sjúklingum sem fengu acetýlsalicýlsýru og klópidógrél samkvæmt rannsóknaráætlun*.

	Sjúklingar sem fengu acetýlsalicýlsýru & klópidógrél samkvæmt rannsóknaráætlun				
	Armur A ópáttað heparín/enox + GPIIb/IIIa hemill (N=2842) %	Armur B bival +GPIIb/IIIa hemill (N=2924) %	B - A Mismunur áhættu (95% CI)	Armur C bival eitt sér (N=2911) %	C - A Mismunur áhættu (95% CI)
30 dagar					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Dauði	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Hjartadrep	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	0,08 (-1,18, 1,02)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (1,20, 0,39)
1 ár					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Dauði	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Hjartadrep	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klópidógrél fyrir æðamyndatöku eða fyrir þræðingu

Tíðni meiri háttar blæðinga að degi 30, bæði samkvæmt ACUITY og TIMI skilgreiningum, fyrir þýðið sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er sýnd í töflu 6. Tíðni blæðingatilvika að degi 30, bæði samkvæmt ACUITY og TIMI skilgreiningum, fyrir þýðið sem fékk meðferð skv. rannsóknaráætlun er sýnd í töflu 7. Kostir bivalirúdíns fram yfir ópáttað heparín/enoxaparín ásamt GP IIb/IIIa hemli hvað varðar blæðingatilvik komu aðeins fram í arminum sem fékk bivalirúdín eitt sér.

REPLACE-2 rannsóknin (sjúklingar sem fóru í kransæðaaðgerð með þræðingu)

Þrjátíu daga niðurstöður með fjórþættan og þríþættan endapunkt í tvíblindri slembiúrtaksrannsókn á rúmlega 6 000 sjúklingum sem fóru í kransæðaaðgerð framkvæmda í þræðingu (REPLACE-2) eru sýndar í töflu 5. Blæðingaskilgreiningar og niðurstöður úr REPLACE-2 rannsókninni eru sýndar í töflu 6.

Tafla 5. Niðurstöður úr REPLACE-2 rannsókninni: Endapunktur eftir 30 daga (þýðið sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) og þýðið sem fékk meðferð samkvæmt meðferðaráætlun)

Endapunktur	Þeir sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)		Þeir sem fengu meðferð skv. rannsóknaráætlun	
	bivalirúdín (N=2.994) %	heparín + GP IIb/IIIa hemill (N=3.008) %	bivalirúdín (N=2.902) %	heparín + GP IIb/IIIa hemill (N=2.882) %
Fjórþættur endapunktur	9,2	10,0	9,2	10,0
Þrírþættur endapunktur*	7,6	7,1	7,8	7,1
Þættir:				
Dauði	0,2	0,4	0,2	0,4
Hjartadrep	7,0	6,2	7,1	6,4
Meiri háttar blæðing** (ekki skilgreind með TIMI skilmerkjum - sjá kafla 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Bráð kransæðaaðgerð	1,2	1,4	1,2	1,3

* ekki meðtalin þátturinn meiri háttar blæðing. **p<0,001

Tafla 6. Tíðni meiri háttar blæðinga í klínískum rannsóknum á endapunktum bivalirúdíns eftir 30 daga hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)

	Bivalirúdín (%)			Bival + GP IIb/IIIa hemill (%)	Óþáttað heparín/enox ¹ + GP IIb/IIIa hemill (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2.994	N = 4.612	N = 1.800		N = 3.008	N = 4.603	N = 1.802
Meiri háttar blæðing skv. rannsóknaráætlun	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Meiri háttar blæðing skv. TIMI (án kransæðanjavítu-aðgerðar)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparín var einungis notað sem samanburðarlyf í ACUITY.

Tafla 7. ACUITY rannsókn: Blæðingar að degi 30 hjá sjúklingum sem fengu acetylsalicylsýru og klópidógrél samkvæmt rannsóknaráætlun*.

	Óþáttað heparín/enox + GP IIb/IIIa hemill (N=2.842) %	Bival + GP IIb/IIIa hemill (N=2.924) %	Bival eitt sér (N=2.911) %
ACUITY meiri háttar blæðing	5,9	5,4	3,1
TIMI meiri háttar blæðing	1,9	1,9	0,8

*klópidógrél fyrir æðamyndatöku eða fyrir kransæðaaðgerð með þræðingu

Blæðingaskilgreiningar

Meiri háttar blæðing í REPLACE-2 var skilgreind sem tilvik einhvers af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan skínu, blóðtap sem leiðir til gjafar að minnsta kosti tveggja eininga af blóði eða rauðkornaþykkni, eða blæðing sem leiðir til lækkunar blóðrauða um meira en 3 g/dl eða lækkun blóðrauða um meira en 4 g/dl (eða 12% blóðkornaskil) án þess að blæðingarstaður finnist.

Meiri háttar blæðing í ACUITY var skilgreind sem eitt af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, aftan skínu, innan auga, blæðing á íkomustað sem krefst inngrips með geislun eða skurðaðgerð, margúll ≥ 5 cm í þvermál á stungustað, þéttni blóðrauða lækkuð um ≥ 4 g/dl án þess að uppruni blæðingar sé þekktur, þéttni blóðrauða lækkuð um ≥ 3 g/dl, vegna blæðingar af þekktum uppruna, endurtekin aðgerð vegna blæðinga, inngjöf einhverra blóðþátta.

Meiri háttar blæðing í HORIZONS rannsókninni var einnig skilgreind á grundvelli ACUITY skilgreininga.

Meiri háttar blæðing í TIMI var skilgreind sem blæðing innan höfuðkúpu eða þéttni blóðrauða lækkuð um ≥ 5 g/dl.

Blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) og blóðflagnafæð-segamyndunarheilkenni (HIT/HITTS) af völdum heparíns.

Klínískar rannsóknir hjá fáum sjúklingum hefur gefið takmarkaðar upplýsingar um notkun Angiox hjá sjúklingum með HIT/HITTS.

Börn

Í klínískri rannsókn TMC-BIV-07-01 var lyfhrifasvörun, sem var grundvölluð á mælingum á virkjuðum blóðstorkrunaruma (ACT), í samræmi við rannsóknir á fullorðnum. ACT-gildið hækkaði hjá öllum sjúklingum – allt frá nýburum til eldri barna jafnt sem fullorðinna – eftir því sem þéttni bivalirúðíns hækkaði. Upplýsingar um ACT-gildi miðað við þéttni benda til þess að ferill sem sýnir svörun miðað við þéttni hafi tilhneigingu til að vera lægri hjá fullorðnum samanborið við eldri börn (6 ára til < 6 ára) og yngri börn (2 til < 6 ára) og hjá eldri börnum samanborið við ungbörn (31 dags til < 24 mánaða) og nýbura (frá fæðingu til 30 daga). Lyfhrifalíkon gáfu til kynna að þessi áhrif stafi af herra ACT-gildi við upphafsmælingu hjá nýburum og ungbörnum en hjá eldri börnum. Hins vegar nær ACT-gildið svipuðu hámarki hjá öllum hópum (fullorðnum og öllum hópum barna), þ.e. nálægt 400 sekúndum. Fara ber varlega í að treysta á klínískt nothæfi ACT-gildis hjá nýburum og börnum með tilliti til þess að blóð þeirra er enn á þroskaskeiði.

Vart varð við segamyndun (9/110, 8,2%) og meiri háttar blæðingar (2/110, 1,8%) í rannsókninni. Aðrar aukaverkanir sem oft var tilkynnt um voru lækkaður æðasláttur í fótum (8,2%), blæðing á íkomustað holleggs (7,3%), óeðlilegur æðasláttur (6,4%) og ógleði (5,5%). Hjá fimm sjúklingum náði lággildi blóðflagnafjölda í kjölfar upphafsmælingar < 150.000 frumur/mm³, sem þýðir $\geq 50\%$ lækkun á blóðflögum frá upphafsmælingu. Öll þessi fimm tilvik tengdust aukalegum hjartaaðgerðum, þar sem notuð voru heparín-segavarnarlyf (n=3), eða sýkingum (n=2). Þýðisgreining á lyfjahvörfum/lyfhrifum og líkan til að meta útsetningu og aukaverkanir á grundvelli gagna úr þessari rannsókn staðfestu að hjá börnum hafði sama skammtastærð og hjá fullorðnum, með sambærilegum plasmagildum og nást hjá fullorðnum, í för með sér færri segamyndunartilvik án nokkurra áhrifa á blæðingatilvik (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf bivalirúdins hafa verið metin og eru línuleg hjá sjúklingum sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu og hjá sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm.

Frásog

Aðgengi bivalirúdins við gjöf í bláæð er algert og hratt. Meðalþéttni bivalirúdins við stöðugt ástand eftir samfellda gjöf í bláæð með 2,5 mg/kg/klst. er 12,4 µg/ml.

Dreifing

Bivalirúðin dreifist hratt á milli plasma og millifrumuvökva. Dreifingarrúmmál við stöðugt ástand er 0,1 l/kg. Bivalirúðin binst ekki plasmapróteinum (öðrum en trombíni) eða rauðum blóðkornum.

Umbrot

Sem peptíð er gert ráð fyrir að bivalirúðin gangi í gegnum umbrotaferli í átt að aminosýrum sem mynda það, en það leiðir síðan til endurupptöku líkamans á aminosýrunum. Bivalirúðin er efnabreytt með prótínkljúfum, þar með talið trombíni. Fyrsta umbrotsefnið úr sundrun Arg.-Pro₄ tengisins í enda N-keðjunnar af völdum trombíns er ekki virkt vegna þess að það hefur misst tilhneigingu til að sameinast virkum hvatastað trombíns. Um 20% bivalirúdins skilst óbreytt út með þvagi.

Brotthvarf

Samband milli þéttni og tíma eftir gjöf í bláæð skýrist vel með tveggja hólfa líkani. Brotthvarf fylgir fyrsta stigs ferli með lokahelmingunartíma 25 ± 12 mínútur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Samsvarandi úthreinsun er um $3,4 \pm 0,5$ ml/mín/kg.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf bivalirúdins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi en ekki er gert ráð fyrir að þau breytist vegna þess að bivalirúðin umbrotnar ekki með lifrarendímum svo sem cýtókróm P-450 samsætuensímum.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun bivalirúdins minnkar með gauklasíunarhraða (GFR). Úthreinsun bivalirúdins er svipuð hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og hjá þeim sem eru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Úthreinsun minnkar u.p.b. um 20% hjá sjúklingum með væga til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og um 80% hjá sjúklingum sem háðir eru skilun (tafla 8).

Tafla 8. Lyfjahvarfafræðilegar breytur fyrir bivalirúðin hjá sjúklingum með eðlilega og skerta nýrnastarfsemi.

Nýrnastarfsemi (GFR)	Úthreinsun (ml/mín./kg)	Helmingunartími (mínútur)
Eðlileg nýrnastarfsemi (≥ 90 ml/mín.)	3,4	25
Væg skerðing á nýrnastarfsemi (60-89 ml/mín.)	3,4	22
Miðlungsskerðing á nýrnastarfsemi (30-59 ml/mín.)	2,7	34
Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (10-29 ml/mín.)	2,8	57
Sjúklingar sem háðir eru skilun (ekki í skilun)	1,0	3,5 klst.

Aldraðir

Lyfjahvörf hafa verið metin hjá öldruðum sjúklingum við rannsókn á lyfjahvörfum í lifur. Aðlögun skammta hjá þessum aldurshópi ætti að vera á grundvelli nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.2.

Kyn

Kyn hefur engin áhrif á lyfjahvörf bivalirúdíns.

Börn

Í klínískri rannsókn á 110 sjúklingum á barnsaldri (nýburum til <16 ára) sem gengust undir æðaaðgerðir í þræðingu fór fram mat á öryggis-, lyfhrifa- og lyfjahvarfamynstri bivalirúdíns [TMC-BIV-07-01]. Í rannsókninni var notaður samþykktur fullorðinsskammtur miðaður við líkamsþyngd, þ.e. 0,75 mg/kg skammtur með stakri inndælingu sem fylgt er eftir með 1,75 mg/kg/klst. innrennslí í bláæð, og lyfjahvarfa-/lyfhrifagreining leiddi í ljós svipaða svörun og hjá fullorðnum, en þó var þyngdarleiðrétt úthreinsun (ml/mín./kg) bivalirúdíns hærri hjá nýburum en eldri börnum og lækkaði með hækkandi aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun.

Eiturverkanir hjá dýrum við endurtekna eða stöðuga notkun (1 dagur til 4 vikur við skammta allt að 10 sinnum klíníska plasmabéttni við jafnvægi) voru aðeins vegna aukinna lyfjaáhrifa. Samanburður á rannsóknum með staka og endurtekna skammta sýndu að eiturverkanir voru aðallega tengdar lengd notkunartíma. Allar óæskilegar verkanir, beinar og óbeinar, af völdum óhóflegrar lyfjavirkni gengu til baka. Ekki sáust neinar óæskilegar verkanir af völdum langvarandi lífeðlisfræðilegs álags vegna ójafnvægis í storknun eftir stutta notkun sem eru sambærileg við það sem sést við klíníska notkun, jafnvel með mikið stærri skömmtum.

Bivalirúdín er ætlað til gjafar í skemmri tíma og því eru ekki til neinar upplýsingar um möguleg krabbameinsvaldandi áhrif til langs tíma. Hins vegar hafði bivalirúdín ekki stökkbreytinga- eða litningabrenglandi áhrif í hefðbundnum rannsóknum á þeim.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannítól

Natríumhýdroxíð 2% (til að jafna pH-gildi)

6.2 Ósamrýmanleiki

Eftirfarandi lyf skal ekki gefa í sömu slöngu í bláæð og bivalirúdín þar sem þau valda gruggi, myndun öragna eða miklum útfellingum; alteplasa, amíodarón HCl, amfóterísín B, klórprómasín hýdróklóríð (HCl), díazepam, próklórperasín edisýlat, reteplasa, streptókínasa og vancomýsín HCl.

Eftirfarandi sex lyf eru ósamrýmanleg bivalirúdín í ákveðnum styrkleikum. Í töflu 9 er yfirlit yfir þá styrkleika þessara lyfja sem eru samrýmanlegir og ósamrýmanlegir bivalirúdín. Lyf sem eru ósamrýmanleg bivalirúdín yfir ákveðnum styrkleikum eru: dóbútamín hýdróklóríð, famótídín, halóperídól laktat, labetalól hýdróklóríð, lórazepam og prómetazín HCl.

Tafla 9. Lyf sem eru ósamrýmanleg bivalírúdíni ákveðnum skammti/þéttni.

Lyf sem eru ósamrýmanleg í ákveðnum styrkleikum	Samrýmanlegur styrkleiki	Ósamrýmanlegur styrkleiki
Dóbútamín HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famótídín	2 mg/ml	10 mg/ml
Halóperídól laktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalól HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lórazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prómetazín HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Geymslupól

4 ár.

Blandað lyf: Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki við notkun er einn sólarhringur við 2 - 8°C. Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósá

Þynnt lausn: Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki við notkun er einn sólarhringur við 25°C. Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósá.

Í örverufræðilegu tilliti ætti að nota lyfið strax, geymslutími og skilyrði fyrir notkun eru á ábyrgð notanda og ættu að öllu jöfnu ekki að vera lengri en einn sólarhringur við 2 - 8°C nema blöndun/þynning hafi verið gerð við öruggar og viðurkenndar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lýsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Angiox er afhent sem frostpúrkað duft í 10 ml einnota hettuglösum úr gleri (tegund 1) lokað með bútýl gúmmítappa og innsiglað með uppbrettu álinnsigli.

Angiox fæst í pakkingun með 10 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varuaoarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um undirbúning

Nota skal smitgátaraðferðir við undirbúning og gjöf Angiox.

Bætið 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf við eitt hettuglas af Angiox og þyrlið varlega þar til allt er uppleyst og lausnin er tær.

Takið 5 ml úr hettuglasinu og þynnið í heildarrúmmál 50 ml með 5% glúkósa stungulyfi, lausn, eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að fá lokastyrk bivalírúdíns 5 mg/ml.

Skoða skal blönduðu/þynntu lausnina til að gæta að ögnum og litabreytingum. Lausnir sem innihalda agnir á ekki að nota.

Blandaða/þynnta lausnin á að vera tær til lítilla skýjuð, litlaus til lítilla gul lausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/289/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2004.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefðáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.3.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Til að tryggja rétta notkun á Angiox og forðast mistök við lyfjameðferð ber markaðsleyfishafa að tryggja að allir læknar sem búist er við að ávísi/noti Angiox fái í hendur fræðsluefni um skammta og lyfjagjöf. Til fræðsluefnisins telst skyggusýning með kynningarefni, skammtakort eins og lýst er í aðgerðum til að lágmarka áhættu í áætlun um áhættustjórnun og eintak af samantekt á eiginleikum lyfs. Fræðsluefnið verður notað í öllum aðildarríkjum ESB, bæði til upphafsfræðslu og til endurmenntunar ef vart verður við tilkynningar um að stakur hleðsluskammtur sé notaður án þess að fylgja honum eftir með innrennsli.

Skyggusýningin mun innihalda eftirtaldar lykilupplýsingar:

- Samþykktur skammtur fyrir sjúklinga sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu (percutaneous coronary intervention, PCI): Samþykkt tilhögun á skammtagjöf samkvæmt markaðsleyfinu fyrir Angiox er stakur 0,75 mg/kg líkamsþyngdar hleðsluskammtur í bláæð (i.v.), sem er fylgt strax eftir með 1,75 mg/kg/klst. innrennsli í bláæð í að minnsta kosti þann tíma sem kransæðaaðgerð með þræðingu tekur.
- Gefa verður Angiox með stökum hleðsluskammti sem er fylgt strax eftir með innrennsli í bláæð, jafnvel þótt ráðgert sé að kransæðaaðgerð með þræðingu vari í stuttan tíma. Ekki má nota lyfið án þess að þynna það.

- Hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu VERÐUR fyrst að gefa bivalirúdín sem hleðsluskammt í bláæð og fylgja honum svo strax eftir með innrennsli. Þessi tilhögun á skammtagjöf er nauðsynleg til að ná og viðhalda þeirri plasmabéttni sem þarf til að veita fullnægjandi vernd gegn blóðþurrð meðan á kransæðaaðgerð með þræðingu stendur. Vegna þess hve helmingunartími bivalirúdíns er stuttur (25 mínútur) lækkar plasmabéttni undir nauðsynleg mörk innan fáeinna mínútna ef misbrestur verður á því að hefja innrennsli strax eftir staka hleðsluskammtinn af Angiox.
- Í ImproveR skránni var fylgst með notkun á stökum hleðsluskammti (án innrennslis í kjölfarið) við klíniska notkun í ESB löndum og tengdist stakur hleðsluskammtur fjölgun á blóðþurrðartilvikum á sjúkrahúsum (meiri háttar aukaverkunum í hjarta- og æðakerfi, MACE). Öryggi og verkun staks hleðsluskammts án eftirfylgjandi innrennslisskammts af ANGIOX hafa ekki verið metin og er slík notkun ekki ráðlögð, jafnvel þótt ráðgert sé að kransæðaaðgerð með þræðingu vari í stuttan tíma.
- Hvorki má nota Angiox fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraða [GFR] < 30 ml/mín) né sjúklinga sem eru háðir skilunarmeðferð.
- Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraða 30-59 ml/mín) ber að lækka innrennslishraðann í 1,4 mg/kg/klst. Staki hleðsluskammturinn er eftir sem áður 0,75 mg/kg (eða 0,5 mg/kg hjá sjúklingum sem hafa fengið bivalirúdín áður en þeir eru færðir yfir á aðgerðarstofuna til að gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu (með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar, UA/NSTEMI)).

Eftirtaldar lykilupplýsingar verður að finna á skammtakortunum:

- Gefa verður Angiox sem stakan hleðsluskammt sem er fylgt strax eftir með innrennsli í bláæð, jafnvel þótt ráðgert sé að kransæðaaðgerð með þræðingu vari í stuttan tíma.
- Ekki má nota bivalirúdín án þess að þynna það fyrst.
- Tafla með upplýsingum um skammta miðað við líkamsþyngd sjúklings.
- Hvorki má nota Angiox fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraða [GFR] < 30 ml/mín) né sjúklinga sem eru háðir skilunarmeðferð.
- Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraða 30-59 ml/mín) ber að lækka innrennslishraðann í 1,4 mg/kg/klst. Staki hleðsluskammturinn er áfram 0,75 mg/kg eða 0,5 mg/kg hjá sjúklingum sem hafa fengið bivalirúdín áður en þeir eru færðir yfir á aðgerðarstofuna til að gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu (með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar, UA/NSTEMI).
- Stuttar upplýsingar um undirbúning og leiðbeiningar um lyfjagjöf.

Markaðsleyfishafa ber að ná samkomulagi við innlend yfirvöld í hverju aðildarríki ESB fyrir sig um skammtakort ásamt samskiptaáætlun áður en dreifing í aðildarríkinu hefst.

Ráðlagt er að nota Angiox skammtakortið til að leita fljótlegra upplýsinga. Heilbrigðisstarfsfólki er ráðlagt að leita ítarlegra upplýsinga um skammtagjöf í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Angiox.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (pakkning með 10 hettuglösum).****1. HEITI LYFS**

Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn
bivalirúdín

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 250 mg af bivalirúdíni.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml 50 mg af bivalirúdíni.
Eftir þynningu inniheldur 1 ml 5 mg af bivalirúdíni.

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, natríumhýdroxíð 2%.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Frostþurrkað duft. Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Blandað lyf. Geymið í kæli (2 – 8°C). Má ekki frjósa.

Þynnt lausn. Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal lausn sem ekki er notuð.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/289/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni
bivalirúdín
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 mg

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn
Bivalirúdín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Angiox og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Angiox
3. Hvernig nota á Angiox
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Angiox
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Angiox og við hverju það er notað

Angiox inniheldur efni sem nefnist bivalirúdín, sem er andtrombínlyf. Andtrombínlyf eru lyf sem hindra myndun blóðsega (segamyndun).

Angiox er notað hjá sjúklingum:

- með brjóstverki vegna hjartasjúkdóms (bráðs kransæðasjúkdóms)
- sem fara í aðgerð vegna stíflu í æðum (æðatvikkun eða kransæðaaðgerð með þræðingu).

2. Áður en byrjað er að nota Angiox

Ekki má nota Angiox:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir bivalirúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða hínúðinefnum (öðrum blóðþynningarlyfjum).
- Ef þú ert með, eða hefur nýlega haft blæðingu frá maga, görnum, þvagblöðru eða öðrum líffærum til dæmis ef þú hefur séð óeðlilegt blóð í hægðum eða þvagi (nema vegna tíðablæðinga).
- Ef þú hefur átt í erfiðleikum með blóðstorknun eða haft of fáar blóðflögur.
- Ef þú ert meðalvarlegan háþrýsting (háan blóðþrýsting).
- Ef þú ert með hjartapelsbólgu.
- Ef þú ert með alvarlega nýrnabilun eða ef þú þarft skilun.

Leitið ráða hjá læknum ef þið eruð ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Angiox er notað.

- Ef blæðing kemur upp (ef þetta gerist er meðferð með Angiox stöðvuð). Allan meðferðartímann mun læknirinn fylgjast með einkennum um blæðingu hjá þér.
- Ef þú hefur áður fengið meðferð með svipuðum lyfjum og Angiox (t.d. lepirúdíni).

- Fyrir inndælingu eða innrennsli mun lækinn segja þér frá einkennum ofnæmisviðbragða. Slík viðbrögð eru sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum).
- Ef þú ert í geislameðferð á æðarnar sem sjá hjartanu fyrir blóði (innri geislun með beta-eða gammageislum).

Eftir að hafa fengið meðferð með Angiox við hjartaáfalli átt þú að dveljast á sjúkrahúsinu í minnst einn sólarhring og þar ber að fylgjast með öllum einkennum sem svipar til þeirra sem minna þig á hjartaáfallið og öllu innlögn þinni á sjúkrahúsið.

Börn og unglingar

- Ef þú ert barn (yngri en 18 ára), hæfir þetta lyf þér ekki.

Notkun annarra lyfja samhliða Angiox

Látið lækinn vita

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef þú tekur blóðþynningarlyf eða lyf til að hindra blóðtappa (segavarnarlyf eða lyf sem hindra blóðstorknun eins og warfarín, dabígratan, apixaban, rívaroxaban, acetylsalícýlsýru, klópídógrél, prasúgrél, tícagrelor).

Þessi lyf gætu aukið hættuna á aukaverkunum svo sem blæðingu ef þau eru gefin á sama tíma og Angiox. Niðurstaða úr warfarín-blóðprufu (mælingu á INR-gildi) getur orðið fyrir áhrifum af Angiox.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Angiox á ekki að nota á meðgöngu, nema það sé greinilega nauðsynlegt. Lækinn mun ákveða hvort þessi meðferð henti þér. Ef þú ert með barn á brjósti mun lækinn ákveða hvort nota skuli Angiox.

Akstur og notkun véla

Vitað er að áhrif þessa lyfs eru skammvinn. Angiox er aðeins gefið sjúklingum á sjúkrahúsi. Það er því ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

Angiox inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er nær „natríumfrítt“.

3. Hvernig nota á Angiox

Læknir mun fylgjast með meðferð þinni með Angiox. Lækinn mun ákveða hve mikið af Angiox þú færð og blanda lyfið.

Skammturinn sem gefinn er ræðst af þyngd þinni og þeirri tegund meðferðar sem þú ert að fá.

Skammtar

Fyrir sjúklinga, sem eru með bráðan kransæðasjúkdóm og fá lyfjameðferð, er ráðlagður upphafsskammtur:

- 0,1 mg/kg líkamsþyngdar með inndælingu í bláæð, fylgt eftir með innrennsli (dreypi) í bláæð með 0,25 mg/kg líkamsþyngdar á klst. í allt að 72 klst.

Ef þú þarft í framhaldi af þessu að gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er skammturinn hækkaður í:

- 0,5 mg/kg líkamsþyngdar með inndælingu í bláæð, fylgt eftir með innrennsli í bláæð með 1,75 mg/kg líkamsþyngdar á klst. allan tímann sem kransæðaaðgerðin með þræðingu varir.
- Þegar þessari meðferð er lokið má innrennslið fara aftur í **0,25 mg/kg** líkamsþyngdar á klst. í 4 til 12 klst. til viðbótar.

Þúfir þú að fara í kransæðahjáveituaðgerð verður annað hvort meðferðin með bivalirúdíni stöðvuð einni klst. fyrir aðgerð eða aukaskammtur sem samsvarar 0,5 mg/kg líkamsþyngdar gefinn með inndælingu sem fylgt er eftir með innrennsli með 1,75 mg/kg líkamsþyngdar á klst. á meðan á aðgerðinni stendur.

Ráðlagður skammtur **hjá sjúklingum sem byrja á að gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu** er:

- **0,75 mg/kg** líkamsþyngdar með inndælingu í bláæð, fylgt strax eftir með innrennsli (dreypi) í bláæð með **1,75 mg/kg** líkamsþyngdar á klst. að minnsta kosti á meðan á kransæðaaðgerðinni með þræðingu stendur. Innrennslinu í bláæð má halda áfram með þessu skammti í allt að 4 klst. eftir kransæðaaðgerðina með þræðingu og hjá sjúklingum með STEMI (sem eru með alvarlegt hjartaáfall) skal halda því áfram með sama skammti í allt að 4 klukkustundir. Síðan má fylgja því eftir með lækkuðum innrennslisskammti með 0,25 mg/kg líkamsþyngdar í 4 til 12 klukkustundir til viðbótar.

Ef þú ert með nýrnavandamál gæti þurft að lækka Angiox skammtinn.

Hjá öldruðum gæti þurft að lækka skammtinn, ef nýrnastarfsemi er skert.

Læknirinn mun ákveða hve lengi þú þarft að fá meðferð.

Angiox er til inndælingar, fylgt eftir með innrennsli (dreypi) í æð (aldrei í vöðva). Læknir með reynslu í meðferð hjartasjúklinga hefur umsjón með gjöf þess.

Ef þú færð stærri skammt af lyfinu en mælt er fyrir um

Læknirinn mun ákveða meðferð þína, þ. á m. stöðva gjöf lyfsins og hafa eftirlit með einkennum um aukaverkanir.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú færð einhverja eftirtalinna og hugsanlega alvarlegra aukaverkana:

- **meðan þú ert inni á sjúkrahúsinu: láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita strax –**
- **eftir að þú ert farin/n af sjúkrahúsinu: hafðu strax samband við lækninn eða farðu strax á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss –**

Algengasta, alvarlega aukaverkunin (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum) við meðferð með Angiox er meiri háttar blæðing sem gæti komið fram hvar sem er innan líkamans (t.d. í maga, meltingarfærum (þ.m.t. blóðuppköst eða blóð með hægðum), kviði, lungum, nára, þvagblöðru, hjarta, augum, eyrum, nefi eða heila). Hún getur í mjög sjaldgæfum tilvikum leitt til heilablóðfalls eða orðið banvæn. Þroti eða verkir í nára eða handlegg, bakverkir, mar, höfuðverkur, blóðhósti, bleikt eða rautt þvag, svitamyndun og yfirliðstilfinning, flökurleiki eða sundl vegna lágs blóðþrýstings geta verið

einkenni um blæðingu innvortis. Blæðing er líklegri þegar Angiox er notað samtímis öðrum blóðþynnning- eða andtrombínlyfjum (sjá kafla 2 „Taka annarra lyfja“).

- Blæðingar og mar á stungustað (eftir kransæðaaðgerð með þræðingu) geta valdið sársauka. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur skurðaðgerð verið nauðsynleg til að gera við æðina í nánarum (fistill, sýndaræðagúlpur) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum). Í sjaldgæfum tilvikum (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum) getur blóðflögum fækkað og það getur valdið því að hvers kyns blæðing ágerist. Blæðingar úr tannholdi (sjaldgæfar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum) eru venjulega ekki alvarlegar.
- Ofnæmisviðbrögð – eru sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum) og venjulega ekki alvarleg en geta orðið það við sumar aðstæður og í mjög sjaldgæfum tilvikum reynst banvæn vegna lágs blóðþrýstings (losts). Þau geta hafist með fáeinum einkennum á borð við kláða, húðroða, útbrot eða litlar bólur á húð. Stundum geta viðbrögðin verið alvarlegri með kláða í kverkum, þrengslum í kverkum, þrota í augum, andliti, tungu eða vörum, skarum blísturshljóðum við innöndun (soghljóðum), erfiðleikum við innöndun eða útöndun (önghljóðum).
- Blóðsegamyndun (blóðtappi) er sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum) sem getur valdið alvarlegum eða banvænum fylgikvillum s.s. hjartaáfalli. Meðal segamyndunartilvika geta verið segamyndun í kransæð (blóðtappi í slagæðum hjartans eða innan stoðnets sem maður upplifir sem hjartaáfall og getur verið banvænt) og/eða segamyndun í æðalegg. Hvort tveggja er mjög sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum).

Ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum (sem e.t.v. eru ekki eins alvarlegar):

- **meðan þú ert inni á sjúkrahúsinu: láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita strax –**
- **eftir að þú ert farin/n af sjúkrahúsinu: leitaðu fyrst ráða hjá læknum. Ef þú nærð ekki í lækinn skaltu fara strax á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss –**

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum):

- Minni háttar blæðing

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Blóðleysi (fá blóðkorn)
- Margúll (marblettur)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Ógleði og/eða uppköst

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 notendum):

- Hækkun á INR-gildi (niðurstaða úr warfarín-blóðþrúfu) (sjá kafla 2: Notkun annarra lyfja samhliða Angiox)
- Hjartaöng eða brjóstverkur
- Hægur hjartsláttur
- Hraður hjartsláttur
- Mæði
- Endurgegnflæðisáverki (ekkert eða hægt endurgegnflæði): skert flæði í æðum hjartans eftir að þær hafa verið enduropnaðar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Angiox

Þar sem Angiox er lyf sem er aðeins notað á sjúkrahúsum er geymsla Angiox á ábyrgð heilbrigðisstarfsfólks.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Frostþurrkað duft: Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Blandað lyf: Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Þynnt lausn: Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

Lausnin á að vera tær eða svolítið ópallýsandi, litlaus til gulleit lausn.

Læknirinn skoðar lausnina og fargar henni ef hún inniheldur agnir eða er upplituð.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Angiox inniheldur

- Virka innihaldsefnið er bivalirúdín.
- Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af bivalirúdíni.
- Eftir blöndun (þ.e. eftir að 5 ml af vatni fyrir stungulyf hefur verið bætt út í hettuglasið til að leysa upp duftið) inniheldur 1 ml 50 mg af bivalirúdíni.
- Eftir þynningu (þ.e. eftir að 5 ml af blönduðu lyfi hafa verið þynntir í innrennslispoka [50 ml að heildarrúmmáli] með glúkósalausn eða natríumklóríðlausn) inniheldur 1 ml 5 mg af bivalirúdíni. Önnur innihaldsefni eru mannítól og 2% natríumhýdroxíð (til að stilla af sýrustig).

Lýsing á útliti Angiox og pakkningastærðir

Angiox er stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykki, lausn (stofn fyrir innrennslisþykki).

Angiox er hvítt til beinhvítt duft í glerhettuglasi. Angiox fæst í öskjum með 10 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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) 8007238319
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +48 800702695
lub +48 223060790

Tel.: +34 93 600 37 00

E-mail: medical.information@themedco.com

France

The Medicines Company France SAS

Tél : +33 (0)805542540

ou + 33 (0)1 41 29 75 75

ou + 33 (0)1 57 32 92 42

Email : medical.information@themedco.com

Portugal

Ferrer Portugal, S.A.

Tel.: +351 21 444 96 00

Hrvatska

The Medicines Company UK Ltd

Tel: 00800 843 633 26

ili +41 44 828 1084

Email: medical.information@themedco.com

România

The Medicines Company UK Ltd

Tel: 00800 843 633 26

sau +41 44 828 1084

E-mail : medical.information@themedco.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd

Tel : +353 1800812065

or +353 (0)19075583

Email : medical.information@themedco.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd

Tel : +386 (0) 80080631

ali +386 (0) 18888602

E-pošta: medical.information@themedco.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd

Sími : +354 8007260

eða +41 44 828 1084

Netfang : medical.information@themedco.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd

Tel : +421 (0) 268622610

alebo +421 (0) 268622610

Email : medical.information@themedco.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd

Tel: +39 800979546

o +39 (0)291294790

Email: medical.information@themedco.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd

Puh./tel. +358 (0) 800774218

tai +358 (0) 972519943

S-posti: medical.information@themedco.com

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ: Τηλ:

+357-22677710

Sverige

The Medicines Company UK Ltd

Tfn : +46 (0) 20100527

eller +46 (0) 859366368

E-post : medical.information@themedco.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd

Tālr. +371 80004842

vai +371 67859709

E-pasts: medical.information@themedco.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd

Tel : +44 (0)800 587 4149

or +44 (0)203 684 6344

Email : medical.information@themedco.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Heilbrigðisstarfsfólki ber að leita ítarlegra upplýsinga fyrir ávísun lyfsins í samantekt á eiginleikum lyfs.

Angiox er ætlað til notkunar sem segavarnarlyf hjá fullorðnum sjúklingum sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu (percutaneous coronary intervention, PCI), þ.m.t. sjúklingum sem fá hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) og fara í bráða (primary) kransæðaaðgerð með þræðingu.

Angiox er einnig ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) sem eiga að fara í bráðaaðgerð eða fljótlega í aðgerð.

Angiox skal gefa ásamt acetýlsalicýlsýru og klópidógreli.

Leiðbeiningar um undirbúning

Nota skal smitgátaraðferðir við blöndun og gjöf Angiox.

Bætið 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf við eitt hettuglas af Angiox og þyrlið varlega þar til allt er uppleyst og lausnin er tær.

Takið 5 ml úr hettuglasinu og þynnið í heildarrúmmál 50 ml með 5% glúkósa stungulyfi, lausn eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að fá lokastyrk bivalirúdíns 5 mg/ml.

Skoða skal blönduðu/þynntu lausnina til að gæta að ögnum og litabreytingum. Lausnir sem innihalda agnir á ekki að nota.

Blandaða/þynnta lausnin á að vera tær til lítilla skýjuð, litlaus til lítilla gul lausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ósamrýmanleiki

Eftirfarandi lyf skal ekki gefa í sömu slöngu í bláð og bivalirúdín þar sem þau valda gruggi, myndun öragna eða miklum útfellingum; alteplasa, amíodarón HCl, amfóterisín B, klórprómasín hýdróklóríð (HCl), díazepam, próklórperasín edisýlat, reteplasa, streptókínasa og vancomýsín HCl.

Eftirfarandi sex lyf eru ósamrýmanleg bivalirúdín í ákveðnum styrkleikum. Sjá kafla 6.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) til að fá yfirlit yfir þá styrkleika þessara lyfja sem eru samrýmanlegir og ósamrýmanlegir bivalirúdín. Lyf sem eru ósamrýmanleg bivalirúdín yfir ákveðnum styrkleikum eru: dóbútamín hýdróklóríð, famótídín, halóperídól laktat, labetalól hýdróklóríð, lórazepam og prómétazín HCl.

Frábendingar

Angiox má ekki nota handa sjúklingum með:

- þekkt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir hírúdínefnum
- virka blæðingu eða aukna blæðingarhættu vegna blæðingarsjúkdóma og/eða óafturkræfra storkukvilla
- alvarlegan háþrýsting
- meðalbráða hjartapelsbólgu af völdum baktería
- alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín.) og sjúklingum sem eru háðir skilunarmeðferð.

(Sjá kafla 4.3 í samantekt á eiginleikum lyfs).

Skammtar

Sjúklingar sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu, þ.m.t. sjúklingar með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu

Ráðlagður skammtur af bivalirúdíni hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er 0,75 mg/kg líkamsþyngdar gefinn með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt strax eftir með innrennsli 1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. í að minnsta kosti þann tíma sem aðgerðin tekur. Innrennsli 1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. má halda áfram í allt að 4 klukkustundir eftir aðgerðina með lækkuðum 0,25 mg/kg líkamsþyngdar/klst. innrennisskammti í 4 – 12 klukkustundir til viðbótar eins og klínískt ástand gefur tilefni til. Hjá sjúklingum með STEMI skal halda innrennsli 1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. áfram í allt að 4 klukkustundir eftir aðgerðina og því haldið áfram með lækkuðum 0,25 mg/kg líkamsþyngdar/klst. innrennisskammti í 4 - 12 klst. til viðbótar eins og klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal náið með sjúklingum eftir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu með tilliti til einkenna sem benda til hjartablóðþurrðar.

Sjúklingar með hvíkula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI)

Ráðlagður upphafsskammtur af bivalirúdíni fyrir sjúklinga undir lækniþirliti með bráðan kransæðasjúkdóm er 0,1 mg/kg gefinn með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt eftir með innrennsli 0,25 mg/kg/klst. Sjúklingar sem eiga að fá lyfjameðferð mega fá innrennsli 0,25 mg/kg/klst. í allt að 72 klst.

Ef sjúklingurinn undir lækniþirliti fer í kransæðaaðgerð með þræðingu (PCI) skal gefa 0,5 mg/kg viðbótarhleðsluskammt af bivalirúdíni með inndælingu í bláæð fyrir aðgerðina og auka innrennslið í 1,75 mg/kg/klst. meðan á aðgerðinni stendur. Eftir þræðinguna má halda áfram að gefa lægri innrennisskammtinn, 0,25 mg/kg/klst. eins og klínísk þörf er á í allt að 4 til 12 klst.

Hjá sjúklingum sem fara í kransæðahjáveituaðgerð (CABG) án dælu skal halda áfram innrennsli bivalirúdíns í bláæð fram að aðgerð. Rétt fyrir aðgerð skal gefa 0,5 mg/kg með stakri inndælingu, sem fylgt er eftir með 1,75 mg/kg/klst. innrennsli í bláæð meðan á aðgerðinni stendur.

Hjá sjúklingum sem fara áfram í kransæðahjáveituaðgerð með dælu skal halda innrennsli bivalirúdíns í bláæð áfram þar til 1 klst. fyrir aðgerð og hætta þá innrennslinu og meðhöndla sjúklinginn með óþáttuðu heparíni.

Til að tryggja rétta lyfjagjöf bivalirúdíns, skal gæta þess að fullkomlega uppleyst, blandað og þynnt lyfið hafi samlagast vel áður en það er gefið (sjá kafla 6.6). Gefa á hleðsluskammtinn hratt í bláæð til að tryggja að hann komist allur í æð sjúklingsins áður en aðgerð hefst.

Bæta skal bivalirúdíni í innrennisslöngurnar til að tryggja samfelld innrennsli lyfsins eftir að hleðsluskammturinn hefur verið gefinn.

Hefja ber gjöf innrennisskammtsins tafarlaust eftir gjöf hleðsluskammtsins, þannig að tryggt sé að sjúklingurinn fái lyfið áður en aðgerð hefst, og halda skal áfram að gefa hann óslitið allan tímann sem aðgerðin varir. Öryggi og verkun staks hleðsluskammts af bivalirúdíni, án þess að honum sé fylgt eftir með innrennsli, hafa ekki verið metin og hann er því ekki ráðlagður, jafnvel þótt stutt þræðing sé fyrirhuguð.

Nota má hækkun ACT-gildis (virkjaðs blóðstorknunartíma) til marks um að sjúklingur hafi fengið bivalirúdín.

Skert nýrnastarfsemi

Angiox má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði (GFR) <30 ml/mín.) né sjúklingum sem eru háðir skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Ekki skal aðlaga skammta fyrir bráða kransæðasjúkdóma (0,1 mg/kg inndæling/ 0,25 mg/kg/klst. innrennsli) hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (GFR 30-59 ml/mín) sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu (hvort sem þeir eru í meðferð með bivalirúdíni vegna bráðs kransæðasjúkdóms eða ekki) skal innrennslishraði vera minni, 1,4 mg/kg/klst. Ekki skal breyta skammtinum til inndælingar frá því sem lýst er hér að framan fyrir bráðan kransæðasjúkdóm eða þræðingu.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf breytinga á skammti.

(Til að fá ítarlegar upplýsingar um skammta ber að skoða kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs).

Geymsluboð

4 ár.

Blandað lyf: Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki við notkun er einn sólarhringur við 2 - 8 °C. Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa

Þynnt lausn: Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki við notkun er einn sólarhringur við 25 °C. Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.