

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.

Na reconstitutie bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.

Na dilutie bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Angiox wordt voorgeschreven als een anticoagulans bij volwassen patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) die primaire PCI ondergaan.

Angiox wordt tevens voorgeschreven voor de behandeling van volwassen patiënten met instabiele angina – myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI) gepland voor dringende of vervroegde interventie.

Angiox dient met acetylsalicylzuur en clopidogrel toegediend te worden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Angiox moet door een arts, gespecialiseerd in acute coronaire zorg of in coronaire interventies, toegediend worden.

#### Dosering

#### *Patiënten die een PCI ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) die primaire PCI ondergaan*

De aanbevolen dosering van bivalirudine bij patiënten die PCI ondergaan, is een intraveneuze bolus van 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met een snelheid van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur gedurende op zijn minst de duur van de ingreep. De infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur mag tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven en gedurende een aanvullende periode van 4 – 12 uur in een verlaagde dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht/uur worden voortgezet, indien dit klinisch is aangewezen. Bij STEMI-patiënten moet de infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven en gedurende een aanvullende periode van 4 – 12 uur in een verlaagde dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht/uur worden voortgezet, indien dit klinisch noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

Na primaire PCI dienen patiënten zorgvuldig gemonitord te worden op tekenen en symptomen die passen bij myocardiëschemie.

*Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI)*

De aanbevolen startdoserings van bivalirudine bij patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) die medisch behandeld worden, is een intraveneuze bolus van 0,1 mg/kg gevolgd door een infuus van 0,25 mg/kg/uur. Patiënten die medisch zullen worden behandeld, mogen het infuus van 0,25 mg/kg/uur voortzetten tot maximum 72 uur. Als een PCI wordt uitgevoerd bij een patiënt die medisch behandeld wordt, moet een extra bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine worden toegediend vóór de ingreep en moet het infuus gedurende de ingreep worden verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur. Na een PCI kan de lagere infuussnelheid van 0,25 mg/kg/uur gedurende 4 tot 12 uur worden hervat indien klinisch nodig.

Bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) zonder pomp ondergaan, moet het intraveneuze infuus met bivalirudine worden voortgezet tot het moment van de ingreep. Net voor de ingreep moet een bolus van 0,5 mg/kg worden toegediend, gevolgd door een intraveneus infuus van 1,75 mg/kg/uur gedurende de ingreep.

Bij patiënten die een CABG-ingreep met pomp ondergaan, moet het intraveneuze infuus met bivalirudine worden voortgezet tot 1 uur voor de ingreep. Daarna moet het infuus worden stopgezet en moet de patiënt met ongefractioneerde heparine (UFH) worden behandeld.

Om de juiste toediening van bivalirudine zeker te stellen, moet het volledig opgeloste, gereconstitueerde en verdunde product goed gemengd worden vóór toediening (zie rubriek 6.6). De bolusdosis dient met een snelle duw intraveneus toegediend te worden om zeker te stellen dat de volledige bolus de patiënt vóór aanvang van de procedure bereikt.

Om continuïteit van geneesmiddeleninfusie na toediening van de bolus zeker te stellen dienen intraveneuze infusielijnen voorgevuld te worden met bivalirudine.

De infusie dient onmiddellijk na toediening van de bolusdosis te worden geïnitieerd, waardoor toediening aan de patiënt voorafgaand aan de procedure zeker wordt gesteld, en voor de duur van de procedure ononderbroken te worden voortgezet. De veiligheid en werkzaamheid van een bolusdosis bivalirudine zonder de daarop volgende infusie zijn niet geëvalueerd; dit wordt niet aanbevolen, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.

Een verhoging in de geactiveerde stollingstijd (ACT) kan worden gebruikt als een indicatie dat een patiënt bivalirudine heeft ontvangen.

De ACT-waarden 5 minuten na een bolus van bivalirudine bedragen gemiddeld 365 +/- 100 seconden. Indien de 5-minuten ACT-waarde lager is dan 225 seconden, dient een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg toegediend te worden.

Zodra de ACT-waarde hoger is dan 225 seconden, is geen verdere opvolging noodzakelijk indien de 1,75 mg/kg/u infusie dosis juist werd toegediend.

Wanneer onvoldoende ACT-verhoging wordt waargenomen, dient de mogelijkheid van een medicatiefout te worden overwogen, bijvoorbeeld inadequaat mengen van Angiox of falen van intraveneuze apparatuur.

De arteriële katheter kan verwijderd worden 2 uur na stopzetting van de infusie van bivalirudine zonder anticoagulatie-monitoring.

*Gebruik met andere anticoagulansbehandeling*

Bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergaan, dient voorafgaand aan ziekenhuisopname standaard als bijkomende behandeling clopidogrel te worden gegeven en mag voorafgaand aan ziekenhuisopname vroege toediening van UFH plaatsvinden (zie rubriek 5.1).

Patiënten kunnen worden gestart op Angiox 30 minuten na stopzetting van intraveneus toegediende ongefractioneerde heparine, of 8 uur na stopzetting van subcutaan toegediende laagmoleculaire heparine.

Angiox kan gebruikt worden in combinatie met een GP IIb/IIIa-remmer. Voor nadere informatie met betrekking tot het gebruik van bivalirudine met of zonder een GP IIb/IIIa-remmer, zie rubriek 5.1.

#### *Nierinsufficiëntie*

Angiox is tegenaangewezen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en ook bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie hoeft de ACS-dosering (bolus 0,1 mg/kg /infuus 0,25 mg/kg/uur) niet te worden aangepast.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR 30-59 ml/min) die een PCI moeten ondergaan (en al dan niet worden behandeld met bivalirudine voor een ACS), moet de infuussnelheid verlaagd worden tot 1,4 mg/kg/uur. De bolusdosis, volgens de dosering beschreven hierboven onder ACS of PCI, dient niet gewijzigd te worden.

Patiënten met een nierfunctiestoornis dienen zorgvuldig te worden gemonitord op klinische verschijnselen van bloeding tijdens PCI, daar klaring van bivalirudine bij deze patiënten is verminderd (zie rubriek 5.2)

Wanneer de ACT na 5 minuten minder is dan 225 seconden blijkt, dient er een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg te worden toegediend. De ACT dient 5 minuten na toediening van deze tweede bolusdosis opnieuw te worden gecontroleerd.

Wanneer onvoldoende ACT-verhoging wordt waargenomen, dient de mogelijkheid van een medicatiefout te worden overwogen, bijvoorbeeld inadequaat mengen van Angiox of falen van intraveneuze apparatuur.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing vereist. Farmacokinetische studies tonen aan dat het levermetabolisme van bivalirudine beperkt is; bijgevolg werden de veiligheid en de werkzaamheid van bivalirudine niet specifiek bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### *Oudere patiënten*

Verhoogde oplettendheid vanwege hoog risico op bloeding dient betracht te worden bij ouderen ten gevolge van de leeftijdgerelateerde afname van de nierfunctie. Dosisaanpassingen voor deze leeftijdsgroep dient gebaseerd te zijn op de nierfunctie.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is momenteel geen indicatie voor het gebruik van Angiox bij kinderen jonger dan 18 jaar en er kan geen doseringsadvies worden gegeven. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2.

#### Wijze van toediening

Angiox is bedoeld voor intraveneus gebruik.

Angiox dient in eerste instantie te worden gereconstitueerd tot een oplossing van 50 mg/ml bivalirudine. Het gereconstitueerde product dient dan verder te worden verdund in een totaal volume van 50 ml om te komen tot een oplossing van 5 mg/ml bivalirudine.

Het gereconstitueerde en verdunde product dient vervolgens grondig gemengd te worden alvorens te worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Angiox is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor hirudinen.
- Een actieve bloeding of een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van hemostasestoornissen en/of irreversibele stollingsstoornissen.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- Subacute bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Angiox is niet bestemd voor intramusculair gebruik. Niet intramusculair toedienen.

#### Bloeding

De patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden voor symptomen en tekens van bloeding tijdens de behandeling, vooral als bivalirudine gecombineerd wordt met een ander anticoagulans (zie rubriek 4.5). Hoewel de meeste bloedingen in associatie met bivalirudine optreden op de plaats van de arteriële punctie bij patiënten die een PCI ondergaan, kan de bloeding op om het even welke plaats tijdens de behandeling optreden. Onverklaarde dalingen in hematocriet, hemoglobine of bloeddruk kunnen wijzen op een bloeding. De behandeling moet stopgezet worden als er een bloeding wordt waargenomen of vermoed.

Er is geen bekend antidotum voor bivalirudine, maar zijn effect vermindert snel ( $T_{1/2}$  25 ± 12 minuten).

Langdurige infusies van bivalirudine na PCI bij een aanbevolen dosering zijn niet in verband gebracht met een verhoogd bloedingspercentage (zie rubriek 4.2).

#### Gelijktijdige toediening met bloedplaatjesremmers of anticoagulantia

Er kan verwacht worden dat gecombineerd gebruik van anticoagulantia het bloedingsrisico laat toenemen (zie rubriek 4.5). Als bivalirudine gecombineerd wordt met een bloedplaatjesremmer of een anticoagulans, dan moeten de klinische en biologische hemostaseparameters regelmatig worden gecontroleerd.

Bij patiënten die warfarine innemen en bovendien met bivalirudine worden behandeld, dient het gebruik van de International Normalised Ratio (INR) in overweging genomen te worden om ervoor te zorgen dat na het staken van de bivalirudinebehandeling de gehalten weer terugkeren naar die van voor de behandeling.

#### Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties werden soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) gerapporteerd in klinische studies. De nodige voorbereidingen moeten genomen worden om hiermee om te gaan. De patiënten moeten geïnformeerd worden van de vroegtijdige tekens van overgevoeligheidsreacties inclusief netelroos, veralgemeende urticaria, spanning op de borst, wheezing, hypotensie en anafylaxie. In geval van shock, moeten de huidige medische standaarden voor de behandeling van shock toegepast worden. Anafylaxie, inclusief anafylactische shock met fatale afloop werd zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ) in de postmarketingervaring gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Een therapiegebonden positieve antilichaamtiter tegen bivalirudine is zeldzaam en werd niet geassocieerd met klinische aanwijzingen van allergische of anafylactische reacties. Voorzorg moet in acht genomen worden bij patiënten die vroeger behandeld werden met lepirudine en die antilichamen tegen lepirudine ontwikkelden.

### Acute stenttrombose

Acute stenttrombose (< 24 uur) is waargenomen bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen en deze werd behandeld met Target Vessel Revascularisation (TVR) (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De meeste van deze gevallen waren niet fataal. Dit verhoogde risico op acute stenttrombose werd tijdens de eerste 4 uur na de ingreep waargenomen bij patiënten bij wie de infusie van bivalirudine na de ingreep werd stopgezet of bij wie de infusie in de verlaagde dosering van 0,25 mg/kg/uur werd voortgezet (zie rubriek 4.2). Patiënten dienen ten minste 24 uur in een instelling te verblijven waar men in staat is ischemische complicaties te behandelen en dienen na primaire PCI zorgvuldig gemonitord te worden op tekenen en symptomen die passen bij myocardischemie.

### Brachytherapie

Intra-procedurele trombusvorming werd waargenomen tijdens gamma brachytherapie procedures met Angiox.

Angiox moet met voorzorg gebruikt worden tijdens bèta brachytherapie procedures.

### Hulpstof

Angiox bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactiestudies werden uitgevoerd met plaatjesaggregatieremmers, inclusief acetylsalicylzuur, ticlopidine, clopidogrel, abciximab, eptifibatide, of tirofiban. De resultaten wijzen niet op farmacodynamische interacties met deze geneesmiddelen.

Op basis van de kennis van hun werkingsmechanisme, kan men verwachten dat het gecombineerd gebruik van anticoagulantia (heparine, warfarine, trombololytica of plaatjesaggregatieremmers) het bloedingsrisico zal verhogen.

In elk geval moeten de klinische en biologische hemostaseparameters regelmatig gecontroleerd worden als bivalirudine gecombineerd wordt met een plaatjesremmer of een anticoagulans.

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bivalirudine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Angiox mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bivalirudine noodzakelijk maakt.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of bivalirudine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Angiox moet met voorzorg toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Angiox heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

- De vaakst optredende ernstige en fatale bijwerkingen zijn zware bloeding (bloeding op de toedieningsplaats of niet op de toedieningsplaats, inclusief intracraniale bloeding) en overgevoeligheid, inclusief anafylactische shock. Coronaire slagadertrombose en coronaire stenttrombose met myocardinfarct en kathetertrombose zijn elk in zeldzame gevallen gemeld. Fouten bij toediening kunnen leiden tot fatale trombose.
- Bij patiënten die warfarine ontvangen wordt de INR verhoogd door toediening van bivalirudine.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen van bivalirudine uit de HORIZONS, ACUITY en REPLACE-2 studies en uit postmarketingervaring worden per systeem/orgaanklasse vermeld in Tabel 1.

**Tabel 1. Bijwerkingen van bivalirudine uit de HORIZONS-, ACUITY- en REPLACE-2-studies en uit postmarketingervaring**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Verlaagd hemoglobine	Trombocytopenie Anemie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reactie en shock, inclusief meldingen met fatale afloop		
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn	Intracraniale bloeding	
Oogaandoeningen				Intraoculaire bloeding	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Oorbloeding	
Hartaandoeningen				Harttamponade Pericardiale bloeding Myocardinfarct Coronaire slagadertrombose Bradycardie Ventriculaire tachycardie Angina pectoris Pijn op de borst	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)
Bloedvataandoeningen	Lichte bloedingen op ongeacht welke plek	Ernstige bloedingen op ongeacht welke plek inclusief meldingen met fatale afloop	Hematoom Hypotensie	Coronaire stenttrombose, inclusief meldingen met fatale afloop <sup>c</sup> Trombose, inclusief meldingen met fatale afloop Arterioveneuze fistels Kathetertrombose Vasculair pseudoaneurysma	Compartimentsyndroom <sup>a, b</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Epistaxis Hemoptyse Faryngeale bloeding	Pulmonale bloeding Dyspneu <sup>a</sup>	
Maagdarmsstelselaandoeningen			Gastro-intestinale bloeding (inclusief haematemesis, melaena, oesofageale bloeding, anale bloeding) Retroperitoneale bloeding Tandvleesbloeding Misselijkheid	Peritoneale bloeding Retroperitoneaal hematoom Braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Ecchymosis		Uitslag Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Rugpijn Pijn in de liezen	
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Bloeding ter hoogte van de toedieningsplaats Hematoom ≥ 5 cm ter hoogte van de vatpunctieplaats Hematoom < 5 cm ter hoogte van de vatpunctieplaats		Reacties ter hoogte van de injectieplaats (Ongemak op de injectieplaats, Pijn op de injectieplaats, Reactie op de punctieplaats)	
Onderzoeken				Verhoogde INR <sup>d</sup>	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Reperfusieletsel (geen of langzame terugvloeiing), Contusie	

a. ADR's geïdentificeerd bij postmarketingveraring

b. Compartimentsyndroom is gerapporteerd als complicatie van onderarmhematoom na toediening van bivalirudine via de radiale toegangsroutte bij postmarketingveraring



c. Verdere bijzonderheden over stenttrombose worden gegeven in rubriek 4.8: De HORIZONS-studie (*STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen*). Voor instructies voor het monitoren van acute stenttrombose, zie rubriek 4.4.

d. In rubriek 4.4 worden voorzorgen beschreven voor INR-monitoring wanneer bivalirudine gelijktijdig met warfarine wordt toegediend.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Bloeding

In alle klinische studies werden gegevens in verband met bloedingen apart van de andere bijwerkingen verzameld. Deze gegevens zijn samengevat in Tabel 6, samen met de definities van bloedingen die bij elke studie werden gebruikt.

#### De HORIZONS-studie (STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen)

##### *Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling*

In de HORIZONS-studie kwamen zowel ernstige als lichte bloedingen vaak voor ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ). De incidentie van ernstige en lichte bloedingen was significant lager bij patiënten die bivalirudine kregen in vergelijking met patiënten die heparine plus een GP IIb/IIIa-remmer kregen. De incidentie van ernstige bloedingen staat vermeld in Tabel 6. Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor op de katheterpunctieplaats. Het meest frequente voorval was een hematoom  $< 5$  cm op de punctieplaats.

In de HORIZONS-studie werd trombocytopenie gerapporteerd bij 26 (1,6%) van de patiënten die bivalirudine kregen en bij 67 (3,9%) van de patiënten die heparine plus een GP IIb/IIIa-remmer kregen. Al deze patiënten die bivalirudine kregen, kregen tegelijkertijd acetylsalicylzuur, op één na alle patiënten kregen clopidogrel en 15 kregen tevens een GP IIb/IIIa-remmer.

#### De ACUTY-studie (Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI))

De volgende gegevens zijn afkomstig van een klinische studie met bivalirudine bij 13.819 patiënten met een ACS; 4.612 werden gerandomiseerd naar bivalirudine alleen, 4.604 naar bivalirudine plus een GP IIb/IIIa-remmer en 4.603 naar hetzij ongefractioneerde heparine hetzij enoxaparine plus een GP IIb/IIIa-remmer. De bijwerkingen waren frequenter bij vrouwen en bij patiënten ouder dan 65 jaar zowel in de groep die bivalirudine kreeg als in de controlegroepen die heparine kregen dan bij mannelijke of jongere patiënten.

Ongeveer 23,3% van de patiënten die bivalirudine kregen, vertoonde minstens één nevenwerking en 2,1% vertoonde een bijwerking. Bijwerkingen voor bivalirudine worden vermeld volgens systeem/orgaanklassen in Tabel 1.

##### *Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling*

In ACUTY werden de gegevens in verband met bloedingen apart van de andere bijwerkingen verzameld.

Ernstige bloeding werd gedefinieerd als een van de volgende: intracraniale of retroperitoneale bloeding, bloeding in het oog, bloeding op de punctieplaats waarvoor een radiologische of chirurgische interventie nodig was, hematoom  $\geq 5$  cm diameter op de punctieplaats, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 4$  g/dl zonder een duidelijke bloedingsbron, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 3$  g/dl met een duidelijke bloedingsbron, heringreep wegens bloeding of transfusie van een bloedproduct. Een lichte bloeding werd gedefinieerd als elke waargenomen bloeding die niet voldeed aan de criteria voor een ernstige bloeding. Lichte bloedingen kwamen zeer vaak voor ( $\geq 1/10$ ) en ernstige bloedingen kwamen vaak voor ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ).

De percentages omtrent ernstige bloedingen worden getoond in Tabel 6 voor de ITT-groep en in Tabel 7 voor de groep per-protocol (patiënten die clopidogrel en acetylsalicylzuur kregen). Zowel ernstige als lichte bloedingen waren beduidend minder frequent in de groep met bivalirudine alleen dan in de groepen met heparine plus GP IIb/IIIa-remmer en bivalirudine plus GP IIb/IIIa-remmer. Een soortgelijke daling van de incidentie van bloedingen werd waargenomen bij patiënten die werden overgeschakeld van heparinetherapie op bivalirudine (N = 2.078).

Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor ter hoogte van de inbengplaats van de katheter. Andere minder frequent waargenomen bloedingsplaatsen met meer dan 0,1% (soms) bloedingen omvatten ‘andere’ punctieplaatsen, retroperitoneaal, gastro-intestinaal, oor, neus of keel.

Trombocytopenie werd gerapporteerd bij 10 patiënten die met bivalirudine werden behandeld en deelnamen aan de ACUITY-studie (0,1%). De meeste van deze patiënten kregen tevens acetylsalicylzuur en clopidogrel, 6 van de 10 patiënten kregen tevens een GP IIb/IIIa-remmer. Het sterftecijfer bij deze patiënten was nihil.

#### De REPLACE-2-studie (Patiënten die een PCI ondergingen)

De volgende gegevens zijn gebaseerd op een klinische studie met bivalirudine bij 6.000 patiënten die een PCI ondergingen en van wie de helft behandeld werd met bivalirudine (REPLACE-2). De nevenwerkingen waren frequenter bij vrouwen en bij patiënten ouder dan 65 jaar, zowel in de groep die bivalirudine kreeg als in de controlegroepen die heparine kregen dan bij mannelijke of jongere patiënten.

Ongeveer 30% van de patiënten die bivalirudine kregen, vertoonde minstens één nevenwerking en 3% vertoonde een bijwerking. De bijwerkingen voor bivalirudine worden vermeld volgens systeem-/orgaanklassen in Tabel 1.

#### *Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling*

In REPLACE-2 werden de gegevens in verband met bloedingen apart van de andere nevenwerkingen verzameld. Percentages betreffende ernstige bloedingen van de ITT-studiegroep worden getoond in Tabel 6.

Een ernstige bloeding werd gedefinieerd als het optreden van één van de volgende fenomenen: intracraniale bloeding, retroperitoneale bloeding, bloedverlies waarvoor een transfusie van minstens twee eenheden volbloed of geconcentreerde rode bloedcellen nodig was, of een bloeding die leidde tot een daling van de hemoglobinespiegel van meer dan 3 g/dl, of een daling van de hemoglobinespiegel van meer dan 4 g/dl (of 12% in hematocriet) zonder dat de plaats van de bloeding kon worden geïdentificeerd. Een lichte bloeding werd gedefinieerd als elke waargenomen bloeding die niet voldeed aan de criteria voor een ernstige bloeding. Lichte bloedingen kwamen zeer vaak voor ( $\geq 1/10$ ) en ernstige bloedingen kwamen vaak voor ( $\geq 1/100$  en  $<1/10$ ).

Zowel lichte als ernstige bloedingen waren beduidend minder frequent in de groep met bivalirudine dan in de vergelijkende groep met heparine plus GP IIb/IIIa-remmer. Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor ter hoogte van de inbengplaats van de katheter. Andere minder frequent waargenomen bloedingsplaatsen met meer dan 0,1% (soms) bloedingen omvatten “andere” punctieplaatsen, retroperitoneaal, gastro-intestinaal, oor, neus of keel.

In REPLACE-2 trad trombocytopenie op bij 20 patiënten die met bivalirudine werden behandeld (0,7%). De meeste van deze patiënten kregen tegelijkertijd acetylsalicylzuur en clopidogrel, en 10 van de 20 patiënten kregen tevens een GP IIb/IIIa-remmer. Het sterftecijfer bij deze patiënten was nul.

## Acute hartincidenten

### De HORIZONS-studie (STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen)

De volgende gegevens zijn gebaseerd op een klinische studie met bivalirudine bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen; 1800 patiënten werden gerandomiseerd naar bivalirudine alleen, 1.802 patiënten werden gerandomiseerd naar heparine plus GP IIb/IIIa-remmer. In de groep heparine plus GP IIb/IIIa-remmer werden vaker ernstiger bijwerkingen gerapporteerd dan in de groep die behandeld werd met bivalirudine.

In totaal 55,1% van de patiënten die bivalirudine kregen, ondervond minstens één bijwerking en 8,7% ondervond een bijwerking. De bijwerkingen voor bivalirudine worden in Tabel 1 vermeld volgens systeem/orgaanklasse. De incidentie van stenttrombose binnen de eerste 24 uur was 1,5% bij patiënten die bivalirudine kregen, vergeleken met 0,3% bij patiënten die UFH plus GP IIb/IIIa-remmer kregen ( $p=0,0002$ ). Er deden zich twee sterfgevallen voor na acute stenttrombose, 1 in iedere groep van de studie. De incidentie van stenttrombose tussen 24 uur en 30 dagen was 1,2% bij patiënten die bivalirudine kregen, vergeleken met 1,9% bij patiënten die UFH plus GP IIb/IIIa kregen ( $p=0,1553$ ). Er deden zich in totaal 17 sterfgevallen voor na subacute stenttrombose, 3 in de bivalirudine-groep en 14 in de UFH plus GP IIb/IIIa-groep. Er was geen statisch significant verschil in de cijfers voor stenttrombose tussen de behandelgroepen bij 30 dagen ( $p=0,3257$ ) en 1 jaar ( $p=0,7754$ ).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

In klinische studies werden gevallen gerapporteerd van overdosering tot 10-maal de aanbevolen dosering. Ook werden gevallen van éénmalige toediening van een bivalirudinebolus tot 7,5 mg/kg gerapporteerd. In sommige gevallen van gerapporteerde overdosering werd bloeding waargenomen.

In geval van overdosering, moet de behandeling met bivalirudine onmiddellijk stopgezet worden en moet de patiënt strikt opgevolgd worden voor tekens van bloeding.

In geval van een ernstige bloeding, moet de behandeling met bivalirudine onmiddellijk stopgezet worden. Er is geen bekend antidotum voor bivalirudine, maar bivalirudine is hemodialyseerbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE06.

#### Werkingsmechanisme

Angiox bevat bivalirudine, een directe en specifieke trombineremmer, die zich bindt zowel aan de katalytische zone als aan de anion-bindende exosite van het oplosbare en trombus-gebonden trombine.

Trombine speelt een centrale rol in het trombotisch proces; het splitst fibrinogeen in fibrine monomeren en activeert Factor XIII tot Factor XIIIa, waardoor fibrine een covalent gekruist netwerk kan maken dat de trombus stabiliseert. Trombine activeert ook Factoren V en VIII, wat de verdere trombusvorming stimuleert, en activeert de plaatjes, wat de aggregatie en de afgifte van granules stimuleert. Bivalirudine inhibeert al deze effecten van trombine.

De binding van bivalirudine aan trombine, en bijgevolg zijn activiteit, is reversibel aangezien trombine de Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> binding van bivalirudine traag afsplitst, wat leidt tot een herstel van de functie van de actieve site van trombine. Bijgevolg werkt bivalirudine initieel als een volledige niet-competitieve remmer van trombine, maar geleidelijk evolueert het tot een competitieve remmer die de initieel geïnhibeerde trombinemoleculen toelaat om te interageren met andere stollingssubstraten, zodat de stolling op gang komt indien nodig.

*In vitro* studies toonden aan dat bivalirudine zowel het oplosbare (vrije) als het trombus-gebonden trombine inhibeert. Bivalirudine blijft actief en wordt niet geneutraliseerd door de producten van de plaatjessecretie.

*In vitro* studies toonden ook aan dat bivalirudine de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), de trombinetijd (TT) en de protrombinetijd (PT) van normaal humaan plasma op een concentratie-afhankelijke manier verlengt en dat bivalirudine de plaatjesaggregatierespons tegen sera van patiënten met antecedenten van heparine-geïnduceerd trombocytopenie/trombose syndroom (HIT/HITTS) niet induceert.

Bij gezonde vrijwilligers en patiënten, vertoont bivalirudine een dosis- en concentratie-afhankelijke antistollingsactiviteit zoals blijkt uit de verlenging van de ACT, aPTT, PT, INR en TT. De intraveneuze toediening van bivalirudine induceert een meetbare anticoagulatie binnen enkele minuten.

#### Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van bivalirudine kunnen geëvalueerd worden aan de hand van de antistollingsparameters inclusief de ACT. De ACT waarde is positief gecorreleerd met de dosis en de plasmaconcentratie van het toegediende bivalirudine. De gegevens van 366 patiënten tonen aan dat de ACT niet beïnvloed is door de gelijktijdige behandeling met een GP IIb/IIIa-remmer.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de klinische studies bleek bivalirudine een adequate anticoagulatie te bieden tijdens de PCI's.

#### De HORIZONS-studie (STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen)

De HORIZONS-studie was een prospectieve, enkelblinde, gerandomiseerde studie, uitgevoerd met twee groepen in meerdere centra om de veiligheid en werkzaamheid van bivalirudine vast te stellen voor STEMI-patiënten die een primaire PCI-strategie ondergingen met stentimplantatie met ofwel een paclitaxel-eluting stent met langzame afgifte (TAXUS™) ofwel een verder identieke onbedekte metalen stent (Express2™). In totaal 3602 patiënten werden gerandomiseerd naar hetzij bivalirudine (1800 patiënten), hetzij ongefractioneerde heparine plus een GP IIb/IIIa-remmer (1802 patiënten). Alle patiënten kregen acetylsalicylzuur en clopidogrel, waarbij twee keer zoveel patiënten (ongeveer 64%) een startdosering van 600 mg clopidogrel kregen tegenover een startdosering van 300 mg clopidogrel. Ongeveer 66% van de patiënten werd van tevoren behandeld met ongefractioneerde heparine.

De dosering bivalirudine die werd gebruikt in HORIZONS was gelijk aan de dosering die werd gebruikt in de REPLACE-2-studie (een bolus van 0,75 mg/kg, gevolgd door een infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur). Een totaal van 92,9% van de behandelde patiënten onderging PCI als primaire behandelstrategie.

De analyse en resultaten uit de HORIZONS-studie na 30 dagen voor de totale (ITT-)groep wordt weergegeven in tabel 2. De resultaten na jaar 1 waren consistent met de resultaten na 30 dagen.

Definities en resultaten uit de HORIZONS-studie betreffende bloedingen worden weergegeven in tabel 6.

**Tabel 2. Resultaten HORIZONS 30-dagenstudie (intent-to-treat groep)**

Eindpunt	Bivalirudine (%)	Ongefractioneerde heparine + GP IIb/IIIa-remmer (%)	Relatief risico [95% CI]	p-waarde*
	N = 1.800	N = 1.802		
<b>30 dagen samengesteld</b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Ernstige bloeding <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Ischemie-componenten</b>				
Dood t.g.v. welke oorzaak dan ook	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reïnfarct	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularisatie ischemisch doelbloedvat	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Beroerte	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

\*Superioriteit p-waarde. <sup>1</sup> Major Adverse Cardiac Ischaemic Event (MACE) is gedefinieerd als de incidentie van één van de volgende zaken: overlijden, reïnfarct, beroerte of revascularisatie ischemisch doelbloedvat. <sup>2</sup> Ernstige bloeding werd gedefinieerd volgens de ACUITY-bloedingsschaal.

De ACUITY Studie (Patiënten met instabiele angina myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI))

De ACUITY-studie was een prospectieve, gerandomiseerde studie van bivalirudine met of zonder GP IIb/IIIa-remmer (respectieve groepen B en C) versus ongefractioneerde heparine of enoxaparine met een GP IIb/IIIa-remmer (Groep A) bij 13.819 hoogrisicopatiënten voor een ACS.

In de groepen B en C van de ACUITY-studie was de aanbevolen dosis bivalirudine een aanvankelijke intraveneuze bolus van 0,1 mg/kg na randomisatie, gevolgd door een continu intraveneus infuus van 0,25 mg/kg/uur tijdens de angiografie of als het klinisch noodzakelijk was.

Bij patiënten die een PCI ondergingen werd een extra intraveneuze bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine toegediend en werd de intraveneuze infuussnelheid verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur.

In groep A van de ACUITY-studie werd UFH of enoxaparine toegediend in overeenstemming met de relevante richtlijnen voor de behandeling van ACS bij patiënten met UA en NSTEMI. De patiënten in de groepen A en B werden ook gerandomiseerd naar een GP IIb/IIIa-remmer, ofwel vooraf, bij de randomisatie (vóór de angiografie) ofwel op het tijdstip van de PCI. In totaal kregen 356 (7,7%) patiënten die naar groep C waren gerandomiseerd ook een GP IIb/IIIa-remmer.

De kenmerken van de hoogrisicopatiënten van de ACUITY-populatie bij wie binnen 72 uur een angiografie vereist was, waren vergelijkbaar in de drie behandelingsgroepen. Ongeveer 77% van de patiënten had recurrenente ischemie, ongeveer 70% had dynamische ECG-veranderingen of verhoogde cardiale biomarkers, ongeveer 28% had diabetes en ongeveer 99% van de patiënten onderging binnen 72 uur een angiografie.

Na de angiografische evaluatie werden de patiënten verdeeld over een medicamenteuze behandeling (33%), PCI (56%) of CABG (11%). De aanvullende plaatjesremmers die in de studie werden gebruikt waren acetylsalicylzuur en clopidogrel.

De primaire analyse en resultaten van ACUITY na 30 dagen en 1 jaar voor de totale (ITT) populatie en voor de patiënten die acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen volgens het protocol (vóór angiografie of PCI) worden in Tabellen 3 en 4 getoond.

**Tabel 3. ACUITY klinische studie; verschillen in risico na 30 dagen en na 1 jaar voor het samengestelde eindpunt van ischemie en zijn componenten voor de totale populatie (ITT)**

	Totale populatie (ITT)				
	Groep A UFH/enox +GPIIb/IIIa- remmer (N=4603) %	Groep B bival +GPIIb/IIIa- remmer (N=4604) %	B – A Verskil in risico (95% CI)	Groep C bival alleen (N=4612) %	C – A Verskil in risico (95% CI)
<b>30-dagen</b>					
Ischemie samenge- steld	7.3	7.7	0.48 (-0.60, 1.55)	7.8	0.55 (-0.53, 1.63)
Overlijden	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)
Niet-geplande revasc.	2.3	2.7	0.39 (-0.24, 1.03)	2.4	0.10 (-0.51, 0.72)
<b>1-jaar</b>					
Ischemie samenge- steld	15.3	15.9	0.65 (-0.83, 2.13)	16.0	0.71 (-0.77, 2.19)
Overlijden	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)
Niet-geplande revasc.	8.1	8.8	0.78 (-0.36, 1.92)	8.4	0.37 (-0.75, 1.50)

**Tabel 4. ACUTY klinische studie; verschillen in risico na 30 dagen en na 1 jaar voor het samengestelde eindpunt van ischemie en zijn componenten voor patiënten die acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen volgens het protocol\***

	Patiënten die acetylsalicylzuur & clopidogrel kregen volgens het protocol				
	Groep A UFH/enox +GPIIb/IIIa- remmer (N=2.842) %	Groep B bival +GPIIb/IIIa- remmer (N=2.924) %	B – A Verschil in risico (95% CI)	Groep C bival alleen (N=2.911) %	C – A Verschil in risico (95% CI)
<b>30-dagen</b>					
Ischemie samenge- steld	7.4	7.4	0.03 (-1.32, 1.38)	7.0	-0.35 (-1.68, 0.99)
Overlijden	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)
Niet-geplande revasc.	2.6	2.8	0.23 (-0.61, 1.08)	2.2	-0.41 (-1.20, 0.39)
<b>1-jaar</b>					
Ischemie samenge- steld	16.1	16.8	0.68 (-1.24, 2.59)	15.8	-0.35 (-2.24, 1.54)
Overlijden	3.7	3.9	0.20 (-0.78, 1.19)	3.3	-0.36 (-1.31, 0.59)
MI	6.7	7.3	0.60 (-0.71, 1.91)	6.8	0.19 (-1.11, 1.48)
Niet-geplande revasc.	9.4	10.0	0.59 (-0.94, 2.12)	8.9	-0.53 (-2.02, 0.96)

\*clopidogrel voorafgaand aan angiografie of PCI

De incidentie van bloedingsvoorvallen op de ACUTY-schaal en de TIMI-schaal tot op dag 30 voor de groep intent-to-treat wordt getoond in tabel 6. De incidentie van bloedingsvoorvallen op de ACUTY-schaal en de TIMI-schaal tot op dag 30 voor de groep per-protocol wordt getoond in tabel 7. Het voordeel van bivalirudine boven UFH/enoxaparine plus GP IIb/IIIa-remmer wat betreft bloedingsvoorvallen werd alleen geobserveerd in de groep bivalirudine monotherapie.

#### De REPLACE-2-studie (Patiënten die PCI ondergaan)

De 30-dagen-resultaten gebaseerd op viervoudige en drievoudige eindpunten uit een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met meer dan 6000 patiënten die PCI ondergingen (REPLACE-2) worden weergegeven in tabel 5. Definities en resultaten betreffende bloedingen worden weergegeven in tabel 6.

**Tabel 5. REPLACE-2-studieresultaten: 30-dagen-eindpunten (groepen intent-to-treat en per-protocol)**

Eindpunt	Intent-to-treat		Per-protocol	
	bivalirudine (N=2.994) %	heparine □ GP IIb/IIIa-remmer (N=3.008) %	bivalirudine (N=2.902) %	heparine □ GP IIb/IIIa-remmer (N=2.882) %
Viervoudig eindpunt	9,2	10,0	9,2	10,0
Drievoudig eindpunt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componenten:				
Overlijden	0,2	0,4	0,2	0,4
Myocardinfarct	7,0	6,2	7,1	6,4
Ernstige bloeding** (op basis van non-TIMI criteria - zie rubriek 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Urgente revascularisatie	1,2	1,4	1,2	1,3

\* met uitzondering van component ernstige bloeding. \*\*p<0,001

**Tabel 6. Cijfers ernstige bloeding in klinische studies met betrekking tot bivalirudine 30-dagen-eindpunten voor intent-to-treat groepen**

	Bivalirudine (%)			Bival + GP IIb/IIIa- remmer (%)	UFH/Enox <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa-remmer (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2.994	N = 4.612	N = 1.800	N = 4.604	N = 3.008	N = 4.603	N = 1.802
<b>Protocol- gedefini- eerde ernstige bloeding</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>TIMI Ernstige (niet- CABG) bloeding</b>	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoxaparine werd alleen in ACUITY gebruikt als comparator.



**Tabel 7. ACUITY studie; bloedingsvoorvallen tot op dag 30 voor populatie van patiënten die acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen volgens het protocol\***

	UFH/enox + GP IIb/IIIa-remmer (N= 2.842) %	Bival + GP IIb/IIIa-remmer (N=2.924) %	Alleen bival (N=2.911) %
Ernstige bloeding ACUITY-schaal	5,9	5,4	3,1
Ernstige bloeding TIMI-schaal	1,9	1,9	0,8

\* clopidogrel vóór de angiografie of vóór de PCI

### **Definities van bloedingen**

**REPLACE-2** ernstige bloeding werd gedefinieerd als het optreden van één van de volgende typen bloedingen: intracraniale bloeding, retroperitoneale bloeding, bloedverlies leidend tot een bloedtransfusie van minstens twee eenheden volledig bloed of verpakte rode bloedcellen, of een bloeding resulterend in een hemoglobinedaling van meer dan 3 g/dl, of een hemoglobinedaling van meer dan 4 g/dl (of 12% hematocriet) zonder geïdentificeerde bloedingsbron.

**ACUITY** ernstige bloeding werd gedefinieerd als een van de volgende: intracraniale of retroperitoneale bloeding, oogbloeding, bloeding op de punctieplaats waarvoor een radiologische of chirurgische interventie nodig was, hematoom  $\geq 5$  cm diameter op de punctieplaats, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 4$  g/dl zonder een duidelijke bloedingbron, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 3$  g/dl met een duidelijke bloedingbron, heringreep wegens bloeding, transfusie van een of ander bloedproduct.

Ernstige bloeding in de **HORIZONS**-studie werd ook gedefinieerd volgens de ACUITY-schaal. **TIMI** ernstige bloeding werd gedefinieerd als een intracraniale bloeding of een daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 5$  g/dl.

### **Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en heparine-geïnduceerd trombocytopenie-trombose syndroom (HIT/HITTS)**

Klinische studies bij een klein aantal patiënten hebben beperkte informatie over het gebruik van Angiox bij patiënten met HIT/HITTS opgeleverd.

### **Pediatrische patiënten**

In klinische studie TMC-BIV-07-01 was de farmacodynamische respons als gemeten door middel van ACT consistent met studies met volwassenen. De ACT steeg bij alle patiënten – van neonaten tot oudere kinderen evenals volwassenen - met stijgende bivalirudineconcentraties. De ACT vs. concentratiegegevens wijzen op een trend voor een lagere concentratieresponscurve voor volwassenen in vergelijking met oudere kinderen (6 jaar tot <16 jaar) en jongere kinderen (2 jaar tot <6 jaar) en voor oudere kinderen in vergelijking met baby's en peuters (31 dagen tot <24 maanden) en neonaten (vanaf geboorte tot 30 dagen). Farmacodynamische modellen geven aan dat dit effect het gevolg is van een hogere basislijn ACT bij neonaten, baby's en peuters dan bij oudere kinderen. De maximale ACT-waarden voor alle groepen (volwassenen en alle pediatrie groepen) komen echter op een soortgelijk niveau uit in de buurt van een ACT van 400 seconden. Het klinische nut van ACT bij neonaten en kinderen dient voorzichtig overwogen te worden met het oog op hun hematologische ontwikkelingstoestand.

Trombotische (9/110, 8,2%) en ernstige bloedingsincidenten (2/110, 1,8%) werden tijdens de studie waargenomen. Andere regelmatig gerapporteerde bijwerkingen waren verminderde perifere pulsatie aan de voeten, bloeding op de katheterplek, abnormale pols en misselijkheid (respectievelijk 8,2%, 7,3%, 6,4% en 5,5%). Vijf patiënten hadden een post-basislijn dalwaarde van de bloedplaatjestelling van <150.000 cellen/mm<sup>3</sup>, wat een  $\geq 50\%$  verlaging in bloedplaatjes vanaf de basislijn vertegenwoordigde. Alle 5 de incidenten werden in verband gebracht met extra hartprocedures waarbij

gebruik werd gemaakt van anticoagulatie met heparine (n=3) of met infecties (n=2). Een populatiefarmacokinetische/farmacodynamische analyse en een blootstellings- en bijwerkingsbeoordelingsmodel op basis van de gegevens uit deze studie bepaalde dat bij pediatrische patiënten het gebruik van de dosering voor volwassenen met plasmaspiegels die overeenkwamen met de bij volwassenen bereikte in verband werd gebracht met lagere niveaus van trombotische incidenten zonder invloed op bloedingsincidenten (zie rubriek 4.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van bivalirudine werden geëvalueerd en bleken lineair te zijn bij patiënten die een Percutane Coronaire Interventie ondergaan en bij patiënten met ACS.

### Absorptie

De biodisponibiliteit van bivalirudine voor intraveneus gebruik is volledig en onmiddellijk. De gemiddelde steady-state concentratie van bivalirudine na een constante intraveneuze infusie van 2,5 mg/kg/u is 12,4 µg/ml.

### Distributie

Bivalirudine wordt snel verdeeld tussen het plasma en het extracellulair vocht. Het steady-state distributievolume is 0,1 l/kg. Bivalirudine bindt zich niet aan plasmaproteïnen (met uitzondering van trombine) of aan de rode bloedcellen.

### Biotransformatie

Als peptide verwacht men dat bivalirudine een katabolisatie ondergaat tot zijn samenstellende aminozuren, met daaropvolgende recycling van het aminozuur in de lichaamsspool. Bivalirudine wordt gemetaboliseerd door proteasen, inclusief trombine. De belangrijkste metaboliet als gevolg van de afsplitsing van de Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> binding van de N-terminale sequentie door trombine is niet actief omwille van het verlies van affiniteit voor de katalytische actieve site van trombine. Ongeveer 20% van bivalirudine wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

### Eliminatie

Het concentratie-tijd profiel na intraveneuze toediening wordt goed beschreven door een twee-compartimenteel model. De eliminatie volgt een eerste-orde-kinetiek met een eliminatiehalfleven van  $25 \pm 12$  minuten bij patiënten met een normale nierfunctie. De overeenstemmende klaring is  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg.

### Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van bivalirudine werd niet bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie maar men verwacht geen wijziging aangezien bivalirudine niet gemetaboliseerd wordt door leverenzymen zoals de cytochroom P-450 isozymen.

### Nierinsufficiëntie

De systemische klaring van bivalirudine vermindert met de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). De klaring van bivalirudine is vergelijkbaar bij patiënten met normale nierfunctie en bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. De klaring is verminderd met ongeveer 20% bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie, en met 80% bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse (Tabel 8).

**Tabel 8. Farmacokinetische parameters voor bivalirudine bij patiënten met normale en verstoorde nierfunctie.**

Nierfunctie (GFR)	Klaring (ml/min/kg)	Halfwaardetijd (minuten)
Normale nierfunctie ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Lichte nierinsufficiëntie (60-89 ml/min)	3,4	22
Matige nierinsufficiëntie (30-59 ml/min)	2,7	34
Ernstige nierinsufficiëntie (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialyse-afhankelijke patiënten (off-dialysis)	1,0	3,5 uur

#### Ouderen

De farmacokinetiek werd geëvalueerd bij bejaarde patiënten in het kader van een renale farmacokinetische studie. Dosisaanpassingen in deze leeftijdsgroep moeten gebaseerd zijn op de nierfunctie, zie rubriek 4.2.

#### Geslacht

Er zijn geen effecten van het geslacht op de farmacokinetiek van bivalirudine.

#### Pediatrie patiënten

In een klinisch onderzoek met 110 pediatrie patiënten (neonaten tot <16 jaar oud) die percutane intravasculaire procedures ondergingen, werden de veiligheid, het farmacokinetische en farmacodynamische profiel van bivalirudine geëvalueerd [TMC-BIV-07-01]. De goedgekeurde op gewicht gebaseerde intraveneuze bolusdosis van 0,75 mg/kg voor volwassenen gevolgd door een infusie van 1,75 mg/kg/uur werd bestudeerd en farmacokinetisch/farmacodynamische analyse vond een respons die overeenkwam met die van volwassenen, hoewel gewichtsgenormaliseerde klaring (ml/min/kg) van bivalirudine hoger was bij neonaten dan bij oudere kinderen en daalde met toenemende leeftijd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit.

De toxiciteit bij dieren bij herhaalde of continue blootstelling (1 dag tot 4 weken bij een blootstelling tot 10 maal de klinische steady state plasmaspiegels) was beperkt tot overdreven farmacologische effecten. De vergelijking van de studies met enkelvoudige en herhaalde dosissen toonde aan dat de toxiciteit vooral verband hield met de duur van blootstelling. Alle ongewenste primaire en secundaire effecten als gevolg van een overdreven farmacologische activiteit, waren reversibel. Ongewenste bijwerkingen als gevolg van een langdurige fysiologische stress als respons op een niet-homeostatische stollingstoestand, werden niet waargenomen na een korte blootstelling die vergelijkbaar is met deze bij klinisch gebruik, zelfs bij veel hogere dosissen.

Bivalirudine is bestemd voor kortstondige toediening en bijgevolg zijn er geen gegevens beschikbaar over het carcinogeen vermogen van bivalirudine op lange termijn. Maar bivalirudine was niet mutageen of clastogeen in de standaardstudies voor dergelijke effecten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Natriumhydroxide 2 % (voor pH aanpassing)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende geneesmiddelen mogen niet toegediend worden in dezelfde intraveneuze lijn als bivalirudine aangezien ze aanleiding geven tot de vorming van een nevel, de vorming van micropartikels of van een macroscopische precipitatie; alteplase, amiodaron HCl, amfotericine B, chloorpromazine-hydrochloride (HCl), diazepam, prochlorperazine edisylaat, reteplase, streptokinase en vancomycine HCl.

De volgende zes geneesmiddelen vertonen dosisconcentratie incompatibiliteit met bivalirudine. Tabel 9 geeft een overzicht van de bekende compatibele en incompatibele concentraties van deze bestanddelen. De geneesmiddelen die incompatibel zijn met bivalirudine in hogere concentraties zijn: dobutamine hydrochloride, famotidine, haloperidol lactaat, labetalol hydrochloride, lorazepam en promethazine HCl.

**Tabel 9. Geneesmiddelen met dosisconcentratie incompatibiliteit met bivalirudine.**

Geneesmiddelen met dosisconcentratie incompatibiliteit	Compatibele concentraties	Incompatibele concentraties
Dobutamine HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidine	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol lactaat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazine HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Gereconstitueerde oplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond voor 24 uur bij 2-8 °C. Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond voor 24 uur bij 25 °C. Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Vanuit microbiologisch standpunt, moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker vóór gebruik verantwoordelijk voor de in-use bewaartijden – en condities en die normaal gezien niet langer dan 24 uur bij 2 - 8 °C bedragen, tenzij reconstitutie/verduunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde, aseptische condities.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verduunning, zie rubriek 6.3

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Angiox wordt geleverd als een gelyofyliseerd poeder in glazen injectieflacons (Type I) van 10 ml voor éénmalig gebruik afgesloten met een butylrubberen stop en verzegeld met een aluminium dop.

Angiox is beschikbaar in verpakkingen van 10 injectieflacons.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor bereiding

Aseptische procedures dienen gebruikt te worden voor de bereiding en de toediening van Angiox.

Voeg 5 ml steriel water voor injecties toe aan een injectieflacon van Angiox en schud zachtjes tot het poeder volledig is opgelost en de oplossing helder is.

Neem 5 ml van de injectieflacon, en verdun verder in een totaal volume van 50 ml glucosoplossing voor injectie 5 % of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie van bivalirudine te verkrijgen van 5 mg/ml.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. Oplossingen die partikels bevatten, mogen niet gebruikt worden.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing zal een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/289/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2004

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

**BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt

### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

Om het correcte gebruik van Angiox zeker te stellen en om medicatiefouten te vermijden, dient de vergunninghouder ervoor te zorgen dat alle voorschrijvers die Angiox naar verwachting zullen voorschrijven/gebruiken, worden getraind in dosering en toediening. Instructiemateriaal omvat een diapresentatie, doseringskaarten zoals beschreven in de maatregelen ter beperking van de risico's in het RMP en een kopie van de SPC. De instructiematerialen zullen in alle lidstaten worden gebruikt voor zowel de eerste training als herinstructie in het geval van meldingen van alleen bolusdosering zonder eropvolgende infusie.

De diapresentatie zal de volgende essentiële informatie bevatten:

- Goedgekeurde dosis bij patiënten die percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan: Het gelicentieerde en goedgekeurde doseringsregime van Angiox is een intraveneuze (i.v.)

bolusinjectie van 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met 1,75 mg/kg/uur gedurende ten minste de duur van de PCI.

- Angiox moet als een bolusdosis worden toegediend, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland. Niet zonder verdunning gebruiken.
- Voor patiënten die PCI ondergaan, MOET bivalirudine eerst worden toegediend als een intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door een infusie. Dit doseringsregime is nodig voor het bereiken en handhaven van de plasmaconcentratie die nodig is voor effectieve ischemische bescherming tijdens PCI. Op basis van de korte halfwaardetijd van bivalirudine (25 minuten), zal het niet initiëren van een infusie na de Angiox-bolus binnen minuten resulteren in een plasmaconcentratie onder het vereiste niveau.
- In de ImproveR-registratie werd bolusdosering (zonder eropvolgende infusie) opgemerkt in de klinische praktijk binnen de EU. Dit doseringspatroon werd in verband gebracht met verhoogde ischemische incidenten in het ziekenhuis (MACE). De veiligheid en werkzaamheid van een bolus zonder eropvolgende infusiedosis van ANGIOX zijn niet geëvalueerd en deze wordt niet aanbevolen, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.
- Angiox is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min) en bij dialyse-afhankelijke patiënten.
- Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (GFR 30-59 ml/ min) dient de infusiesnelheid te worden verlaagd tot 1,4 mg/kg/u. De bolusdosis blijft 0,75 mg/kg (of 0,5 mg/kg bij patiënten die doorgaan naar PCI na ontvangst van bivalirudine pre-kat-lab (UA/NSTEMI)).

De doseringskaarten zullen de volgende essentiële informatie bevatten:

- Angiox moet als een bolusdosis worden toegediend, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.
- Gebruik bivalirudine niet zonder het eerst te verdunnen.
- Getabelleerde informatie met betrekking tot dosering per lichaamsgewicht van de patiënt.
- Angiox is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min) en bij dialyse-afhankelijke patiënten.
- Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (GFR 30-59 ml/ min) dient de infusiesnelheid te worden verlaagd tot 1,4 mg/kg/u. De bolusdosis blijft 0,75 mg/kg; of 0,5 mg/kg bij patiënten die doorgaan naar PCI na ontvangst van bivalirudine pre-kat-lab (UA/NSTEMI).
- Beknopte informatie over instructies met betrekking tot bereiding en toediening.

Voorafgaand aan distributie in de lidstaat dient de vergunninghouder overeenstemming te bereiken over de doseringskaart samen met een communicatieplan met de nationale bevoegde instantie in elke lidstaat.

Het gebruik van de Angiox-doseringskaart wordt aanbevolen als een snelle referentiegid. Voor volledige informatie met betrekking tot dosering wordt gezondheidszorgverleners geadviseerd de samenvatting van de productkenmerken voor Angiox te raadplegen.



Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (verpakking van 10 injectieflacons)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie  
bivalirudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.  
Na reconstitutie bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.  
Na verdunning bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol, natriumhydroxide 2%.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie  
10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Gelyofyliseerd poeder: Bewaren beneden 25 °C.

Gereconstitueerde oplossing: Bewaren in de koelkast (2-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Iedere niet-gebruikte oplossing moet weggegooid worden.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/289/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Angiox 250 mg poeder voor concentraat  
bivalirudine  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

250 mg

**6. OVERIGE**

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie bivalirudine**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Angiox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Angiox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Angiox bevat een stof die bivalirudine heet; dit is een antitrombotisch geneesmiddel. Antitrombotische middelen zijn geneesmiddelen die de vorming van bloedklonters (trombose) voorkomen.

Angiox wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten:

- met pijn in de borstkas door een hartziekte (acuut coronair syndroom – ACS)
- die worden geopereerd om verstoppingen van de bloedvaten te behandelen (angioplastie en/of percutane coronaire interventie – PCI).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of voor hirudinen (andere bloedverdunners).
- U lijdt of heeft onlangs geleden aan een bloeding uit uw maag, darmen, blaas of andere organen, bijvoorbeeld als u abnormaal bloed heeft waargenomen in uw stoelgang of urine (behalve tijdens de menstruatie).
- U heeft problemen of heeft problemen gehad met uw bloedstolling (een laag aantal bloedplaatjes).
- U lijdt aan ernstige verhoogde bloeddruk.
- U heeft een infectie van het hartweefsel.
- U heeft ernstige nierproblemen of u heeft nierdialyse nodig.

Raadpleeg uw arts indien u onzeker bent.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- indien er bloedingen optreden (als dit gebeurt, zal de behandeling met Angiox beëindigd worden). De arts zal u gedurende uw behandeling controleren op tekenen van bloedingen.

- indien u eerder behandeld bent met medicijnen gelijkwaardig aan Angiox (bijv. lepirudine).
- voor het begin van de injectie of het infuus zal de arts u alles vertellen over de tekenen van allergische reactie. Een dergelijke reactie doet zich soms voor (kan optreden bij maximaal 1 op de 100 personen).
- als u stralingsbehandeling ondergaat in de aderen die bloed naar het hart voeren (behandeling die beta- of gamma-brachytherapie wordt genoemd).

Nadat u met Angiox bent behandeld voor een hartincident, dient u gedurende ten minste 24 uur in het ziekenhuis te blijven en dient u te worden gecontroleerd op eventuele symptomen of klachten die overeenkomen met de symptomen die u doen denken aan uw hartincident en die resulteerden in uw opname in het ziekenhuis.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

- als u een kind bent (jonger dan 18 jaar) dan is dit medicijn niet geschikt voor u.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Angiox nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

- Als u bloedverdunners of geneesmiddelen die de vorming van bloedklonters voorkomen gebruikt (anticoagulantia of antitrombotica, bijv. warfarine, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, acetylsalicylzuur, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), vertel dat dan uw arts.

Deze geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen verhogen zoals bloeding als ze toegediend worden samen met Angiox. Uw warfarinebloedtestresultaat (INR-test) kan worden beïnvloed door Angiox.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Angiox mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij dit echt noodzakelijk is. Uw arts zal beslissen of deze behandeling al dan niet aangewezen is voor u.

Als u borstvoeding geeft, zal de arts beslissen of Angiox mag gebruikt worden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

De effecten van dit geneesmiddel zijn van korte duur. Angiox wordt enkel gegeven als een patiënt in het ziekenhuis is. Daarom zal het allicht geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

### **Angiox bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per injectieflacon, dit betekent dat het in wezen "natriumvrij" is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Uw behandeling met Angiox zal gecontroleerd worden door een arts. De arts zal beslissen hoeveel Angiox u krijgt en zal het geneesmiddel klaarmaken.

De gegeven dosering hangt af van uw gewicht en van de behandeling die u krijgt.



## Dosering

**Bij patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) die medisch worden behandeld**, is de aanbevolen **startdosering**:

- **0,1 mg/kg** lichaamsgewicht als een intraveneuze injectie, gevolgd door een infuus in een ader van **0,25 mg/kg** lichaamsgewicht per uur gedurende maximaal 72 uur.

Als **daarna** een percutane coronaire interventie (PCI) moet worden uitgevoerd, zal de dosering worden verhoogd tot:

- **0,5 mg/kg** lichaamsgewicht voor de intraveneuze injectie, gevolgd door een infuus in de ader van **1,75 mg/kg** lichaamsgewicht, per uur gedurende de duur van de PCI.
- Als die behandeling beëindigd is, mag de infuussnelheid weer worden verlaagd tot **0,25 mg/kg** lichaamsgewicht per uur voor een aanvullende periode van 4 tot 12 uur.

Indien u een coronaire bypassoperatie moet ondergaan, zal de behandeling met bivalirudine ofwel één uur voor de operatie gestopt worden, of er zal een extra dosis van **0,5 mg/kg** lichaamsgewicht gegeven worden via een injectie, gevolgd door een infusie van **1,75 mg/kg** lichaamsgewicht per uur tijdens de ingreep.

**Bij patiënten die starten met een percutane coronaire interventie (PCI)**, is de aanbevolen dosering:

- **0,75 mg/kg** lichaamsgewicht als een intraveneuze injectie, onmiddellijk gevolgd door een infuus (druppelinfuus) in een ader van **1,75 mg/kg** lichaamsgewicht, per uur gedurende ten minste de duur van de PCI. Het intraveneuze infuus mag na de PCI maximaal 4 uur met deze dosis worden voortgezet en bij STEMI-patiënten (diegenen met een ernstig type hartaanval) moet het infuus in deze dosering gedurende maximaal 4 uur worden voortgezet. Het infuus kan gevolgd worden door een infuus met een lagere dosis van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht gedurende een aanvullende periode van 4 tot 12 uur.

Als u nierproblemen heeft, moet de dosis van Angiox misschien worden verlaagd.

Bij ouderen moet de dosis mogelijk worden verlaagd wanneer hun nierfunctie is verminderd.

De arts zal beslissen hoelang u moet worden behandeld.

Angiox wordt toegediend door middel van een injectie, gevolgd door een infuus (druppelinfuus) in een ader (nooit in een spier). Het wordt toegediend en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met een hartziekte.

### Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Uw arts zal besluiten hoe u behandeld moet worden, ook betreffende het stoppen met het middel en het controleren op tekenen van negatieve effecten.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende, mogelijk ernstige, bijwerkingen krijgt:

- **terwijl u bent opgenomen in het ziekenhuis: informeer onmiddellijk de arts of verpleegkundige -**
- **nadat u uit het ziekenhuis bent ontslagen: neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar de Afdeling Spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis -**

**De meest frequente (kunnen zich bij maximaal 1 op de 10 personen voordoen), ernstige bijwerking van een behandeling met Angiox, is ernstige bloeding, die overal in het lichaam kan optreden** (bijv. maag, spijsverteringsstelsel (inclusief bloed braken of bloedverlies bij de ontlasting), buik, longen, liezen, blaas, hart, oog, oor, neus of hersenen). Dit kan **zelden** resulteren in een beroerte of fataal aflopen. Zwelling of pijn in de liezen of de arm, rugpijn, bloeduitstorting, hoofdpijn, bloed ophoesten, roze of rode urine, zweten, slap, misselijk of duizelig zijn als gevolg van lage bloeddruk kunnen verschijnselen van inwendige bloeding zijn. De kans dat bloedingen optreden is groter als Angiox wordt gebruikt in combinatie met andere antistollingsmiddelen of anti-trombosegeneesmiddelen (zie rubriek 2, Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?).

- Bloeding en bloeduitstorting op de prikplek (na PCI-behandeling) kan pijnlijk zijn. In zeldzame gevallen kan hiervoor een chirurgische ingreep nodig zijn om het bloedvat in de lies te repareren (fistel, pseudoaneurysma) (dit kan maximaal 1 op de 1.000 personen treffen). Soms (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen) kan het aantal bloedplaatjes laag zijn, waardoor een bloeding kan verergeren. Bloedend tandvlees (soms, kan maximaal 1 op de 100 personen treffen) is gewoonlijk niet ernstig.
- Allergische reacties komen soms voor (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen) en zijn gewoonlijk niet ernstig, maar kunnen onder bepaalde omstandigheden ernstig worden en in zeldzame gevallen fataal zijn als gevolg van lage bloeddruk (shock). Zij kunnen beginnen met beperkte symptomen zoals jeuk, roodheid van de huid, uitslag of bultjes op de huid. Soms kunnen reacties ernstiger zijn met kriebel in de keel, druk op de keel, zwelling van de ogen, het gezicht, de tong of lippen, hoog piepend geluid maken bij het inademen (stridor), problemen met ademen of uitademen (piepend ademen).
- Trombose (bloedprop) is een soms optredende bijwerking (kan maximaal 1 op de 100 personen treffen). Dit kan resulteren in ernstige of fatale complicaties zoals een hartaanval. Trombose omvat coronaire slagadertrombose (bloedprop in de hartslagaderen of in een stent, wat aanvoelt als een hartaanval; dit kan ook fataal zijn) en/of trombose in de katheter. Beide komen zelden voor (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen).

Als u een van de volgende, mogelijk minder ernstige, bijwerkingen krijgt:

- **terwijl u bent opgenomen in het ziekenhuis: informeer uw arts of verpleegkundige -**
- **nadat u uit het ziekenhuis bent ontslagen: vraag eerst uw arts om advies. Als u uw arts niet kunt bereiken, ga dan onmiddellijk naar de Afdeling Spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis -**

Zeer vaak optredende bijwerking (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Lichte bloeding

Vaak optredende bijwerkingen (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen):

- Anemie (een laag aantal bloedcellen)
- Hematoom (bloeduitstorting)

Soms optredende bijwerkingen (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen)

- misselijkheid en/of braken (overgeven)

Zelden optredende bijwerkingen (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen)

- INR-test (warfarine bloedtestresultaat) verhoogd (zie rubriek 2, Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?)
- Angina of pijn op de borst

- Trage hartslag
- Snelle hartslag
- Kortademigheid
- Reperfusieletsel (geen of trage reflow): belemmerde stroming in de hartslagaderen nadat zij opnieuw zijn geopend

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Daar Angiox een geneesmiddel is dat alleen in het ziekenhuis wordt toegediend, is bewaring van Angiox de verantwoordelijkheid van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gelyofyliseerd (gevroesdroogd) poeder: Bewaren beneden 25 °C.  
Gereconstitueerde oplossing: Bewaren in de koelkast (2-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

De oplossing moet een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing zijn. De arts zal de oplossing controleren en weggooien als ze deeltjes bevat of verkleurd is.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bivalirudine.
- Elke injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.
- Na reconstitutie (toevoeging van 5 ml water voor injecties aan de injectieflacon om het poeder op te lossen) bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.
- Na verdunning (mengen van 5 ml van de gereconstitueerde oplossing in een infusiezak [totaal volume van 50 ml] met glucose-oplossing of natriumchloride-oplossing) bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.

De andere stoffen in dit middel zijn mannitol en natriumhydroxide 2 % (voor pH-aanpassing)

### Hoe ziet Angiox eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Angiox is een poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie (poeder voor concentraat).

Angiox is een wit tot gebroken wit poeder in een glazen injectieflacon.

Angiox is te verkrijgen in dozen met 10 injectieflacons.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

The Medicines Company UK Limited  
115L Milton Park  
Abingdon

Oxfordshire  
OX14 4SA  
VERENIGD KONINKRIJK

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel : +352 80028211  
ou/oder +352 24871691  
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

#### **Magyarország**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. : +36 (0) 680986235  
vagy +36 (0) 617777410  
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

#### **Malta**

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

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.: +47 80056935  
eller +47 22310956  
E-post:  
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 Via 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) 157329242  
Email :  
medical.information@themedco.com

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

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

**Latvija**  
The Medicines Company UK Ltd  
Tāl. +371 80004842  
vai +371 67859709E-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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de Samenvatting van de productkenmerken te raadplegen voor volledige voorschrijfinformatie.

Angiox wordt voorgeschreven als een anticoagulans bij volwassen patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) die primaire PCI ondergaan.

Angiox is tevens geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI) gepland voor dringende of vroege interventie.

Angiox dient met acetylsalicylzuur en clopidogrel toegediend te worden.

**Instructies voor bereiding**

Aseptische procedures dienen gebruikt te worden voor de bereiding en de toediening van Angiox.

Voeg 5 ml steriel water voor injecties toe aan één injectieflacon van Angiox en schud zachtjes tot het poeder volledig is opgelost en de oplossing helder is.

Neem 5 ml uit de injectieflacon, en verdun verder in een totaal volume van 50 ml glucoseoplossing voor injectie 5 % of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie van bivalirudine te verkrijgen van 5 mg/ml.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Oplossingen die deeltjes bevatten, mogen niet gebruikt worden.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing zal een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **Gevallen van onverenigbaarheid**

De volgende geneesmiddelen mogen niet toegediend worden in dezelfde intraveneuze lijn als bivalirudine aangezien ze aanleiding geven tot de vorming van een nevel, de vorming van microdeeltjes of van een macroscopische precipitatie: alteplase, amiodaron HCl, amfotericine B, chloorpromazine-hydrochloride (HCl), diazepam, prochlorperazine edisylaat, reteplase, streptokinase en vancomycine HCl.

De volgende zes geneesmiddelen vertonen dosisconcentratie-incompatibiliteit met bivalirudine. Zie rubriek 6.2 voor de samenvatting van compatibele en incompatibele concentraties van deze verbindingen. De geneesmiddelen die incompatibel zijn met bivalirudine in hogere concentraties zijn: dobutamine-hydrochloride, famotidine, haloperidollactaat, labetalol-hydrochloride, lorazepam en promethazine HCl.

## **Contra-indicaties**

Angiox is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor hirudinen
- een actieve bloeding of een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van hemostasestoornissen en/of irreversibele stollingsstoornissen
- ernstige hypertensie die niet onder controle is
- subacute bacteriële endocarditis
- ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse. (zie rubriek 4.3 van de SPC).

## **Dosering**

### ***Patiënten die een PCI ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) die primaire PCI ondergaan***

De aanbevolen dosering van bivalirudine bij patiënten die PCI ondergaan, is een intraveneuze bolus van 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met een snelheid van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur gedurende op zijn minst de duur van de ingreep. De infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur mag tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven en gedurende een aanvullende periode van 4 – 12 uur in een verlaagde dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht/uur worden voortgezet, indien dit klinisch is aangewezen. Bij STEMI-patiënten moet de infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven en gedurende een aanvullende periode van 4 – 12 uur in een verlaagde dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht/uur worden voortgezet, indien dit klinisch noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

Na primaire PCI dienen patiënten zorgvuldig gemonitord te worden op klachten en symptomen die passen bij myocardischemie.

### ***Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI)***

De aanbevolen startdosering van bivalirudine bij patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) die medisch behandeld worden, is een intraveneuze bolus van 0,1 mg/kg gevolgd door een infuus van 0,25 mg/kg/uur. Patiënten die medisch zullen worden behandeld, mogen het infuus van 0,25 mg/kg/uur voortzetten tot maximaal 72 uur.

Als bij de patiënt die medisch behandeld wordt een PCI wordt uitgevoerd, moet een extra bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine worden toegediend vóór de ingreep en moet het infuus gedurende de ingreep worden verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur.

Na een PCI kan de lagere infusiedosis van 0,25 mg/kg/uur gedurende 4 tot 12 uur worden hervat indien klinisch nodig.

Bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) zonder pomp ondergaan, moet het intraveneuze infuus met bivalirudine worden voortgezet tot het moment van de ingreep. Net voor de ingreep moet een bolusdosis van 0,5 mg/kg worden toegediend, gevolgd door een intraveneus infuus van 1,75 mg/kg/uur gedurende de ingreep.

Bij patiënten die een CABG-ingreep met pomp ondergaan, moet het intraveneuze infuus met bivalirudine worden voortgezet tot 1 uur voor de ingreep. Daarna moet het infuus worden stopgezet en moet de patiënt met ongefractioneerde heparine (UFH) worden behandeld.

Om de juiste toediening van bivalirudine zeker te stellen, moet het volledig opgeloste, gereconstitueerde en verdunde product goed gemengd worden vóór toediening (zie rubriek 6.6). De bolusdosis dient met een snelle duw intraveneus toegediend te worden om zeker te stellen dat de volledige bolus de patiënt vóór aanvang van de procedure bereikt.

Om continuïteit van geneesmiddelinfusie na toediening van de bolus zeker te stellen, dienen intraveneuze infusielijnen voorgevuld te worden met bivalirudine.

De infusiedosis dient onmiddellijk na toediening van de bolusdosis te worden geïnitieerd, waardoor toediening aan de patiënt voorafgaand aan de procedure zeker wordt gesteld, en voor de duur van de procedure ononderbroken te worden voortgezet. De veiligheid en werkzaamheid van een bolusdosis bivalirudine zonder de daaropvolgende infusie zijn niet geëvalueerd; dit wordt niet aanbevolen, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.

Een verhoging in de geactiveerde stollingstijd (ACT) kan worden gebruikt als een indicatie dat een patiënt bivalirudine heeft ontvangen.

#### *Nierinsufficiëntie*

Angiox is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en ook bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie hoeft de ACS-dosering (bolus 0,1 mg/kg / infuus 0,25 mg/kg/uur) niet te worden aangepast.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR 30-59 ml/min) die een PCI moeten ondergaan (en al dan niet worden behandeld met bivalirudine voor een ACS), moet de infuussnelheid verlaagd worden tot 1,4 mg/kg/uur. De bolusdosis dient niet gewijzigd te worden ten opzichte van de hierboven beschreven dosering onder ACS of PCI.

#### *Leverfunctiestoornis*

Geen dosisaanpassing nodig.

(Voor volledige informatie over dosering, zie rubriek 4.2 van de SPC.)

#### **Houdbaarheid**

4 jaar

Gereconstitueerde oplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 °C. Bewaren in een koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C. Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.