

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține bivalirudină 250 mg.

După reconstituire, 1 ml conține bivalirudină 50 mg.

După diluție, 1 ml conține bivalirudină 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Angiox este indicat pentru utilizarea ca anticoagulant la pacienții adulți supuși intervențiilor coronariene percutanate (PCI), inclusiv la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși intervențiilor coronariene percutanate primare.

De asemenea, Angiox este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST programați pentru intervenție de urgență sau în așteptare.

Angiox trebuie administrat cu acid acetilsalicilic și clopidogrel.

4.2 Doze și mod de administrare

Angiox trebuie administrat de către medici specialiști, cu experiență în intervențiile coronariene.

Doze

Pacienți supuși unei PCI, inclusiv pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) care sunt supuși unei PCI primare

Doza de bivalirudină recomandată pentru pacienții supuși unei PCI este de 0,75 mg/kg, administrată intravenos în bolus, urmată imediat de perfuzie intravenoasă cu o viteză de perfuzie de 1,75 mg/kg și oră, cel puțin până la sfârșitul intervenției PCI și la o doză redusă, de 0,25 mg/kg și oră, timp de încă 4-12 ore, în funcție de necesitatea clinică. La pacienții cu STEMI, perfuzia de 1,75 mg/kg și oră trebuie să continue timp de maximum 4 ore după PCI, și să continue cu o doză redusă, de 0,25 mg/kg și oră, timp de încă 4-12 ore, în funcție de necesitatea clinică (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție după PCI primară pentru a identifica eventualele semne și simptome de ischemie miocardică.

Pacienți cu angină pectorală instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST

Doza de bivalirudină recomandată pentru începerea tratamentului la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) tratați medicamentos este de 0,1 mg/kg, în bolus, urmată de perfuzie în doză de 0,25 mg/kg și h. Pacienții care necesită continuarea tratamentului pot continua perfuzia cu doza de 0,25 mg/kg și h până la 72 ore. Dacă pacientul tratat medicamentos necesită PCI, trebuie administrată suplimentar, în bolus, o doză de 0,5 mg/kg de bivalirudină înainte de procedură, iar doza perfuzabilă trebuie crescută la 1,75 mg/kg și h pe toată durata procedurii. După PCI, reducerea dozei perfuzabile la 0,25 mg/kg și h trebuie făcută în următoarele 4–12 ore în funcție de răspunsul clinic.

La pacienții care sunt supuși intervenției de bypass aortocoronarian (CAGB), perfuzia intravenoasă cu bivalirudină trebuie continuată pe toată durata intervenției. Imediat înainte de intervenție trebuie administrată în bolus o doză de 0,5 mg/kg, urmată de o perfuzie intravenoasă cu doza de 1,75 mg/kg și h pe toată durata intervenției.

La pacienții la care se intervine pentru bypass aortocoronarian (CAGB), perfuzia intravenoasă cu bivalirudină trebuie administrată cu cel puțin 1 oră înainte de începerea intervenției chirurgicale, apoi se oprește administrarea, iar pacienții vor fi tratați cu heparină nefracționată (HNF).

Pentru a asigura administrarea adecvată a bivalirudinei, medicamentul reconstituit complet dizolvat sau diluat trebuie agitat înainte de utilizare (vezi pct. 6.6). Doza trebuie să fie administrată intravenos în bolus rapid pentru a asigura faptul că întregul bolus ajunge la pacient înainte de începerea procedurii.

Liniile de perfuzie intravenoasă trebuie să fie pregătite cu bivalirudină pentru a asigura continuitatea administrării medicamentului după administrarea dozei în bolus.

Administrarea dozei de perfuzie trebuie să fie inițiată imediat după administrarea dozei în bolus, asigurând administrarea la nivelul pacientului înainte de procedură și trebuie continuată fără întrerupere pe durata procedurii. Siguranța și eficacitatea unei singure doze de bivalirudină administrate în bolus fără perfuzie ulterioară nu au fost evaluate și nu este recomandată nici dacă este programată o intervenție PCI de scurtă durată.

O creștere a timpului de coagulare activată (TCA) poate fi utilizată drept indiciu al faptului că unui pacient i s-a administrat bivalirudină.

Valorile TCA la 5 minute după administrarea bivalirudinei în bolus sunt în medie de 365 ± 100 secunde. Dacă după 5 minute TCA este mai mic de 225 secunde, trebuie administrată în bolus o a doua doză de 0,3 mg/kg.

Când valoarea TCA este mai mare de 225 secunde, nu este necesară o monitorizare suplimentară dacă doza de 1,75 mg/kg/h este administrată corect în perfuzie.

În cazul observării unei creșteri insuficiente a valorilor TCA, trebuie avută în vedere o posibilă eroare asociată medicației, de exemplu, un amestec incorect al Angiox sau deficiențe ale echipamentelor intravenoase.

Cateterul poate fi scos la 2 ore după întreruperea perfuziei cu bivalirudină, fără monitorizarea suplimentară a anticoagulării.

Utilizarea concomitentă cu alt tratament anticoagulant

La pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare, tratamentul standard adjuvant administrat înainte de internarea în spital trebuie să includă clopidogrel, și poate include de asemenea administrarea precoce de HNF (vezi pct. 5.1).

Pacienții pot să înceapă tratamentul cu Angiox la 30 minute după întreruperea heparinei nefracționată administrată intravenos, sau la 8 ore după întreruperea heparinei cu greutate moleculară mică administrată subcutanat.

Angiox poate fi utilizat în asociere cu un inhibitor al GP IIb/IIIa. Pentru informații suplimentare privind administrarea de bivalirudină cu sau fără un inhibitor al GP IIb/IIIa, vezi pct. 5.1.

Insuficiență renală

Angiox este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și al celor dializați (vezi pct. 4.3).

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza în SCA (0,1 mg/kg în bolus sau 0,25 mg/kg și h în perfuzie) nu trebuie ajustată.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-59 ml/min) supuși PCI (chiar dacă sunt tratați sau nu cu bivalirudină pentru SCA) trebuie să primească o perfuzie cu o viteză de perfuzare mai mică, de 1,4 mg/kg și h. Doza administrată în bolus nu trebuie să difere de doza recomandată mai sus, pentru SCA sau PCI.

Pacienții cu insuficiență renală trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a depista semnele clinice de hemoragie în timpul PCI, deoarece clareance-ul bivalirudinei este redus în cazul acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

Dacă TCA la 5 minute este sub 225 secunde, trebuie administrată o a doua doză în bolus de 0,3 mg/kg, iar TCA trebuie determinat din nou la 5 minute după administrarea celei de-a doua doze în bolus. În cazul observării unei creșteri insuficiente a valorilor TCA, trebuie avută în vedere o posibilă eroare asociată medicației, de exemplu, un amestec incorrect al Angiox sau deficiențe ale echipamentelor intravenoase

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor. Studiile de farmacocinetică indică o metabolizare scăzută a bivalirudinei la nivel hepatic, de aceea siguranța și eficacitatea bivalirudinei nu au fost studiate specific la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici

Se recomandă o atenție sporită în cazul pacienților vârstnici ca urmare a riscului de sângerare ridicat, întrucât funcția renală scade odată cu înaintarea în vârstă. Ajustarea dozelor pentru acest grup de vârstă trebuie realizată pe baza evaluării funcției renale.

Copii și adolescenți

Deocamdată nu există nicio indicație privind utilizarea Angiox la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Angiox se administrează pe cale intravenoasă.

Inițial, Angiox trebuie reconstituit în vederea obținerii unei soluții de bivalirudină de 50 mg/ml. Medicamentul reconstituit trebuie apoi diluat din nou într-un volum total de 50 ml pentru a obține o soluție de bivalirudină de 5 mg/ml.

Medicamentul reconstituit și diluat trebuie omogenizat cu grijă înainte de administrare.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Angiox este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate cunoscută la bivalirudină sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1, sau la hirudine
- sângerare activă sau risc crescut de sângerare datorită tulburărilor de hemostază și/sau tulburărilor ireversibile de coagulare
- hipertensiune arterială severă necontrolată terapeutic
- endocardite bacteriene subacute
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și la pacienții dependenți de dializă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Angiox nu este destinat pentru utilizare intramusculară. Nu trebuie administrat intramuscular.

Hemoragie

În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați atent pentru semnele și simptomele sângerării, în special dacă bivalirudina este asociată cu un alt anticoagulant (vezi pct. 4.5). Deși cele mai multe sângerări asociate cu bivalirudina apar la locul punțiilor arteriale, la pacienții supuși PCI, hemoragia poate apare și în alte locuri în timpul terapiei. Scăderi inexplicabile ale hematocritului, hemoglobinei sau presiunii arteriale poate indica o hemoragie. Tratamentul trebuie întrerupt dacă se observă sau se suspectează sângerarea.

Nu se cunoaște antidotul bivalirudinei, dar efectul acesteia scade rapid în timp ($T_{1/2}$ este 25 ± 12 minute).

Perfuziile de lungă durată cu bivalirudină la dozele recomandate, administrate după intervenția PCI, nu au fost asociate cu o frecvență mai mare a sângerării (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori plachetari sau anticoagulante

Utilizarea concomitentă de medicamente anticoagulante poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5). Atunci când bivalirudina este administrată concomitent cu un inhibitor plachetar sau un medicament anticoagulant, parametrii clinici și biologici ai hemostazei trebuie monitorizați atent.

În cazul pacienților care utilizează warfarină și cărora li se administrează bivalirudină, trebuie luată în considerare monitorizarea raportului internațional normalizat (INR – International Normalized Ratio), pentru a se asigura faptul că acesta revine la valoarea anterioară tratamentului, după întreruperea administrării bivalirudinei.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate tip alergic au fost raportate mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$) în cadrul studiilor clinice. Trebuie luate toate măsurile de precauție pentru a depista pacienții alergici la această substanță. Pacienții trebuie informați despre semnele precocede ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ erupție cutanată, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie. În caz de șoc, trebuie instituit tratamentul medical standard. Anafilaxia, incluzând șocul anafilactic cu evoluție letală, au fost raportate foarte rar ($\leq 1/10000$) după punerea pe piață a medicamentului (vezi pct. 4.8).

Apariția anticorpilor antibivalirudină este rară și nu a fost asociată cu reacții alergice sau anafilactice. Se recomandă prudență la pacienții tratați anterior cu lepirudină, care au dezvoltat anticorpi antilepirudină.

Tromboză acută de stent

La pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare s-a observat tromboză acută de stent (<24 ore), tratată prin revascularizarea vasului responsabil (RVR) (vezi pct. 4.8 și 5.1). Majoritatea cazurilor nu au fost letale. Riscul crescut de tromboză acută de stent a fost observat pe durata primelor 4 ore de după încheierea procedurii, la pacienții care fie au întrerupt perfuzia cu bivalirudină la finalul procedurii, fie au primit perfuzie continuă la doza redusă, de 0,25 mg/kg și oră (vezi pct. 4.2).

Pacienții ar trebui să rămână timp de cel puțin 24 de ore într-o unitate unde s-ar putea trata complicațiile ischemice, iar după PCI primară trebuie atent monitorizați pentru semne și simptome ale ischemiei miocardice.

Brahiterapia

Formarea de trombi în timpul procedurii, a fost observată în timpul brahiterapiei cu raze gamma cu Angiox.

Angiox trebuie utilizat cu prudență în timpul brahiterapiei cu raze beta.

Excipient

Angiox conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate cu inhibitori plachetari, incluzând acid acetilsalicilic, ticlopidină, clopidogrel, abciximab, eptifibatida sau tirofiban. Rezultatele nu au arătat interacțiuni farmacodinamice cu aceste substanțe.

Având în vedere mecanismul de acțiune, asocierea cu medicamentele anticoagulante (heparină, warfarină, trombolitice sau antiagregante plachetare) poate duce la creșterea riscului de sângerare.

În cazul în care bivalirudina este asociată cu antiagregante plachetare sau cu anticoagulante, parametrii clinici și biologici ai hemostazei trebuie monitorizați cu regularitate.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date sau datele existente sunt limitate privind utilizarea bivalirudinei la femeile gravide. Studiile la animale cu privire la efectele acesteia asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3).

Angiox nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a mamei necesită tratamentul cu bivalirudină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bivalirudina se excretă în laptele uman. Angiox trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Angiox nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

- Cele mai frecvente reacții adverse grave și cu rezultat letal sunt hemoragie majoră (sângerare la nivelul locului de acces și cu altă localizare, inclusiv hemoragie intracraniană) și hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic. Rar au fost raportate tromboza arterelor coronare și tromboza de stent coronarian cu infarct miocardic, și tromboza cateterului. Erorile de administrare pot cauza o tromboză letală.
- La pacienții care primesc warfarină, INR crește ca urmare a administrării de bivalirudină.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la bivalirudină, rezultate din studiile HORIZONS, ACUITY și REPLACE-2, precum și din experiența după punerea pe piață a medicamentului, sunt enumerate, pe aparate, sisteme și organe, în Tabelul 1.

Tabelul 1: Reacțiile adverse la bivalirudină, rezultate din studiile HORIZONS, ACUITY și REPLACE-2, precum și din experiența după punerea pe piață a medicamentului

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări hematologice și limfatice		Hemoglobină scăzută	Trombocitopenie, anemie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică și șoc anafilactic, inclusiv cazuri de deces		
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee	Hemoragie intracraniană	
Tulburări oculare				Hemoragie intraoculară	
Tulburări acustice și vestibulare				Otoragie	
Tulburări cardiace				Tamponadă cardiacă, hemopericard, infarct miocardic, tromboza arterelor coronare, bradicardie, tahicardie ventriculară, angină pectorală, durere precordială	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări vasculare	Hemoragii minore cu orice localizare	Hemoragie majoră cu orice localizare, inclusiv cazuri cu rezultat letal	Hematom, hipotensiune arterială	Tromboză de stent coronarian, inclusiv cazuri cu rezultat letal ^c , tromboză, inclusiv cazuri cu rezultat letal, fistulă arteriovenoasă, tromboza cateterului, pseudoanevrism vascular	Sindrom de compartiment ^{a, b}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis, hemoptizie, hemoragie faringiană	Hemoragie pulmonară, dispnee ^a	
Tulburări gastro-intestinale			Hemoragie gastro-intestinală (incluzând hematemeză, melenă, hemoragie esofagiană, hemoragie anală), hemoragie retroperitoneală, hemoragie gingivală, greață	Hemoragie peritoneală, hematom retroperitoneal, vărsături	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Echimoză		Erupții cutanate tranzitorii, urticarie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Dureri dorsale, dureri inghinale	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Hemoragie la nivelul locului de acces, hematom > 5 cm la nivelul locului de puncție vasculară, hematom < 5 cm la nivelul locului de puncție vasculară		Reacții la nivelul locului de injecție (disconfort, dureri, reacție la nivelul locului de puncție)	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Investigații diagnostice				INR crescut ^d	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Leziune de reperfuzie (fără reluare a fluxului sau cu flux redus), contuzie	

a. Reacții adverse identificate în experiența după punerea pe piață a medicamentului.

b. Sindromul de compartiment a fost raportat ca o complicație a unui hematom de antebraț consecutiv administrării de bivalirudină prin acces radial, în experiența după punerea pe piață a medicamentului.

c. Detalii suplimentare privind tromboza de stent sunt prezentate la pct. 4.8 - Studiul HORIZONS (Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare). Pentru instrucțiuni în ceea ce privește monitorizarea pacientului în caz de tromboză de stent acută, vezi pct. 4.4.

d. Pct. 4.4 descrie precauțiile pentru monitorizarea INR în cazul în care bivalirudina se administrează concomitent cu warfarină.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragie

În toate studiile clinice, datele cu privire la apariția sângerărilor au fost colectate separat de celelalte reacții adverse și sunt prezentate în Tabelul 6 cu definițiile corespunzătoare utilizate în fiecare studiu.

Studiul HORIZONS (Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare)

Numărul de trombocite, sângerarea și coagularea

În studiul HORIZONS, au apărut frecvent (≥1/100 și <1/10) atât sângerări majore, cât și minore. Atât sângerarea minoră, cât și cea majoră au fost semnificativ mai puțin frecvente la pacienții tratați cu bivalirudină decât la pacienții tratați cu heparină plus inhibitor al GP IIb/IIIa. Incidența sângerărilor majore este precizată în Tabelul 6. Sângerările majore au apărut cel mai frecvent la nivelul locului de introducere a cateterului. Cel mai frecvent eveniment a fost un hematom cu diametrul <5 cm la locul de puncție.

În studiul HORIZONS, trombocitopenia a fost raportată la 26 (1,6%) din pacienții tratați cu bivalirudină și la 67 (3,9%) din pacienții tratați cu heparină plus inhibitor al GP IIb/IIIa. Tuturor pacienților tratați cu bivalirudină li s-a administrat concomitent acid acetilsalicilic, tuturor cu excepția unuia singur căruia i s-a administrat clopidogrel și a 15 pacienți cărora li s-a administrat de asemenea un inhibitor al GP IIb/IIIa.

Studiul ACUITY (Pacienți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (UA/NSTEMI))

Următoarele informații sunt bazate pe un studiu clinic (ACUITY) efectuat cu bivalirudină, la un lot de 13819 pacienți cu SCA; 4612 pacienți au fost randomizați numai cu bivalirudină, 4604 pacienți au fost randomizați cu bivalirudină și un inhibitor al GP IIb/IIIa, iar 4603 pacienți au fost randomizați fie cu heparină nefracționată fie cu enoxiparină, plus un inhibitor al GP IIb/IIIa. Reacțiile adverse au apărut mai frecvent la femei și la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, în ambele grupuri de pacienți tratați cu bivalirudină și în grupul comparator tratat cu heparină, față de grupurile bărbați sau pacienți mai tineri.

Aproximativ 23,3% din pacienții care au fost tratați cu bivalirudină au avut cel puțin un eveniment advers raportat și 2,1% au avut o reacție adversă raportată. Reacțiile adverse ale bivalirudinei sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe, în tabelul 1.

Numărul de trombocite, sângerarea și coagularea

În studiul ACUITY, datele cu privire la apariția sângerărilor au fost colectate separat de celelalte reacții adverse.

Sângerările majore au fost definite ca: intracraniene, retroperitoneale, intraoculare, hemoragii la nivelul locului de administrare necesitând intervenții radiologice și chirurgicale, hematom cu diametru ≥ 5 cm la nivelul locului de administrare, reducerea concentrației de hemoglobină ≥ 4 g/dl în absența unei surse de sângerare vizibile, reducerea concentrației de hemoglobină ≥ 3 g/dl cu sursă de sângerare vizibilă, repetarea operației în caz de sângerare sau utilizarea oricărui medicament sanguin pentru transfuzie. Sângerările minore au fost definite ca orice eveniment hemoragic observat, care nu îndeplinește criteriile sângerărilor majore. Sângerările minore au apărut foarte frecvent ($\geq 1/10$) și sângerările majore au apărut frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Frecvențele sângerărilor majore sunt indicate în Tabelul 6 pentru grupul ITT (pe baza intenției de tratament) și Tabelul 7 pentru grupul per protocol (cărora li s-a administrat clopidogrel și acid acetilsalicilic). Atât sângerările minore și cât cele majore au fost semnificativ mai puțin frecvente la grupul la care s-a administrat bivalirudină decât la grupurile la care s-au administrat heparină plus inhibitori ai GP IIb/IIIa și bivalirudină plus inhibitori ai GP IIb/IIIa. Efecte similare de reducere a sângerării au fost observate la pacienții care au fost trecuți pe tratament cu bivalirudină de pe tratament heparinic (N = 2078).

Sângerările majore au apărut cel mai frecvent la nivelul locului de introducere a cateterului. Alte locuri de sângerare observate mai puțin frecvent, cu frecvență mai mare de 0,1% (mai puțin frecvent) sunt alte locuri de puncție venoasă, spațiul retroperitoneal și tractul gastro-intestinal, urechile, nasul și gâtul.

La 10 pacienți tratați cu bivalirudină, care au participat la studiul ACUITY (0,1%), a fost raportată trombocitopenia. Majorității acestor pacienți li s-au administrat concomitent acid acetilsalicilic și clopidogrel; de asemenea, 6 din 10 pacienți au primit și un inhibitor al GP IIb/IIIa. Mortalitatea în rândul acestor pacienți a fost zero.

Studiul REPLACE-2 (Pacienți supuși unei intervenții coronariene percutanate)

Următoarele date au fost obținute în urma unui studiu clinic privind utilizarea bivalirudinei la 6000 de pacienți supuși unei intervenții PCI, din care jumătate au fost tratați cu bivalirudină (REPLACE-2). Evenimentele adverse au fost mai frecvente în cazul femeilor și al pacienților cu vârsta peste 65 de ani, atât în grupul comparator tratat cu bivalirudină, cât și în grupul comparator tratat cu heparină, comparativ cu pacienții mai tineri sau de sex masculin.

Aproximativ 30% din pacienții care au fost tratați cu bivalirudină au avut cel puțin un eveniment advers raportat și 3% au avut o reacție adversă raportată. Reacțiile adverse ale bivalirudinei sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme sau organe, în Tabelul 1.

Numărul de trombocite, sângerarea și coagularea

În cadrul studiului REPLACE-2, datele privind sângerarea au fost colectate separat de cele privind evenimentele adverse. Frecvențele sângerărilor majore în cadrul grupului de studiu pe baza intenției de tratament sunt indicate în Tabelul 6.

Sângerarea majoră a fost definită ca apariția oricăruia dintre următoarele: hemoragie intracraniană, hemoragie retroperitoneală, pierderi de sânge care duc la administrarea prin transfuzie a cel puțin două

unități de sânge integral sau concentrat de globule roșii sau sângerare ce are ca rezultat o scădere mai mare de 3 g/dl a concentrației de hemoglobină sau o scădere mai mare de 4 g/dl a concentrației de hemoglobină (sau de 12% a hematocritului) fără identificarea locației sângerării. Hemoragia minoră a fost definită ca orice sângerare observabilă care nu îndeplinește criteriile necesare pentru clasificarea ca hemoragie majoră. Sângerările minore au apărut foarte frecvent ($\geq 1/10$) și sângerările majore au apărut frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Atât sângerările minore, cât și cele majore au fost considerabil mai puțin frecvente la pacienții tratați cu bivalirudină comparativ cu pacienții din grupul comparator tratat cu heparină și inhibitor al GP IIb/IIIa. Sângerările majore au apărut cel mai frecvent la nivelul locului de introducere a cateterului. Alte locuri de sângerare observate mai puțin frecvent, cu frecvență mai mare de 0,1% (mai puțin frecvent) sunt alte locuri de puncție venoasă, spațiul retroperitoneal și tractul gastro-intestinal, urechile, nasul și gâtul.

În cadrul studiului REPLACE-2, trombocitopenia a apărut la 20 de pacienți tratați cu bivalirudină (0,7%). Majorității acestor pacienți li s-au administrat concomitent acid acetilsalicilic și clopidogrel; de asemenea, 10 din 20 pacienți au primit și un inhibitor al GP IIb/IIIa. Mortalitatea în rândul acestor pacienți a fost zero.

Evenimente cardiace acute

Studiul HORIZONS (Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare)

Următoarele informații sunt bazate pe un studiu clinic efectuat cu bivalirudină la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare; 1800 pacienți au fost randomizați numai la bivalirudină, iar 1802 pacienți au fost randomizați la heparină și un inhibitor al GP IIb/IIIa. Reacțiile adverse grave au fost raportate mai frecvent la grupul cu heparină și un inhibitor al GP IIb/IIIa comparativ cu grupul tratat cu bivalirudină.

Un total de 55,1% din pacienții cărora li s-a administrat bivalirudină au avut cel puțin un eveniment advers raportat și 8,7% au avut o reacție adversă raportată. Reacțiile adverse la bivalirudină sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe, în Tabelul 1. Incidența trombozei de stent în primele 24 de ore a fost de 1,5% la pacienții cărora li s-a administrat bivalirudină, față de 0,3% la pacienții tratați cu HNF plus inhibitor al GP IIb/IIIa ($p=0,0002$). În urma trombozei acute de stent au survenit două decese, 1 în fiecare grup de studiu. Incidența trombozei de stent între 24 de ore și 30 de zile a fost de 1,2 la pacienții tratați cu bivalirudină, față de 1,9% la pacienții tratați cu HNF plus inhibitor al GP IIb/IIIa ($p=0,1553$). În urma trombozei subacute de stent au survenit un total de 17 decese, 3 în grupul tratat cu bivalirudină și 14 în grupul tratat cu HNF plus inhibitor al GP IIb/IIIa. Nu s-au raportat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește apariția trombozei de stent între cele două grupuri la 30 de zile ($p=0,3257$) și 1 an ($p=0,7754$).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri de supradozaj de până la 10 ori doza recomandată. De asemenea, a fost raportată administrarea în bolus a unor doze unice de până la 7,5 mg bivalirudină/kg. În unele cazuri de supradozaj au apărut sângerări.

În caz de supradozaj, tratamentul cu bivalirudină trebuie imediat întrerupt și pacientul trebuie monitorizat atent pentru decelarea oricărei manifestări de sângerare.

În cazul unei sângerări majore, tratamentul cu bivalirudină trebuie imediat întrerupt. Cu toate că nu se cunoaște un antidot la bivalirudină, bivalirudina este hemodializabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai trombinei, codul ATC: B01AE06.

Mecanism de acțiune

Angiox conține bivalirudină, un inhibitor direct și specific al trombinei, care se leagă atât de situsul catalitic, cât și de exositusul anionic al trombinei, atât în faza fluidă cât și în cea de cheag.

Trombina are un rol central în procesul de tromboză, activând scindarea fibrinogenului în monomeri de fibrină și activează transformarea factorului XIII în Factor XIIIa, permițând fibrinei să dezvolte legături covalente în rețea, care stabilizează trombusul. De asemenea, trombina activează factorul V și factorul VIII, care stimulează suplimentar formarea trombinei și activarea plachetară, stimulând agregarea și eliberarea plachetară. Bivalirudina inhibă ambele efecte ale trombinei.

Legarea bivalirudinei de trombină, și în acest mod activitatea acesteia, este reversibilă pe măsură ce trombina scindează încet bivalirudina, legătura Arg₃ – Pro₄, având ca rezultat refacerea funcției situsului trombinic activ. În acest mod, bivalirudina acționează inițial ca un inhibitor complet necompetitiv al trombinei, dar se transformă în timp pentru a deveni un inhibitor competitiv care permite moleculelor de trombină inițial inhibitate să interacționeze cu alte substraturi ale cheagului și să coaguleze dacă este necesar.

Studiile *in vitro* au demonstrat că bivalirudina inhibă atât trombina solubilă (liberă), cât și cea care ia parte la formarea cheagurilor.

Bivalirudina rămâne activă și nu este neutralizată de substanțele rezultate din eliberarea plachetară.

De asemenea, studiile *in vitro* au arătat că bivalirudina prelungește timpul parțial de activare al tromboplastinei (aPTT), timpul trombinic (TT) și timpul protrombinic (PT) ale plasmei umane normale, în funcție de concentrație și bivalirudina nu induce agregarea plachetară împotriva serului pacienților cu istoric de sindrom trombocitopenic indus de heparină/sindrom trombotic (STIH/ST).

La voluntarii sănătoși și la pacienți, bivalirudina are o activitate anticoagulantă dependentă de doză și concentrație, după cum a fost evidențiată de creșterea TCA, aPTT, PT, INR și TT. Administrarea intravenoasă a bivalirudinei are acțiune anticoagulantă în câteva minute.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale bivalirudinei pot fi evaluate determinând efectul anticoagulant inclusiv TCA. Valoarea TCA este corelată pozitiv cu doza și concentrația plasmatică ale bivalirudinei administrate. Datele de la 366 pacienți indică faptul că valoarea TCA nu este afectată de administrarea concomitentă a tratamentului cu un inhibitor al GP IIb/IIIa.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice au demonstrat acțiunea anticoagulantă adecvată a bivalirudinei, în timpul procedurii PCI.

Studiul HORIZONS (Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare)

Studiul HORIZONS a fost un studiu clinic prospectiv, cu două brațe, orb, randomizat, multicentric pentru stabilirea siguranței și eficacității bivalirudinei administrată la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare, cu implantare de stent, fie cu stent cu paclitaxel cu eliberare lentă (TAXUS™), fie cu un stent identic metalic simplu (Express2™). Un total de 3602 pacienți au fost randomizați pentru a primi fie bivalirudină (1800 de pacienți), fie heparină nefracționată plus un inhibitor al GP IIb/IIIa (1802 pacienți). Tuturor pacienților li s-a administrat acid acetilsalicilic și clopidogrel. Dintre aceștia, de două ori mai mulți pacienți (aproximativ 64%) au primit o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel față de doza de încărcare de 300 mg de clopidogrel. Aproximativ 66% dintre pacienți au fost tratați în prealabil cu heparină nefracționată.

Doza de bivalirudină utilizată în cadrul studiului HORIZONS a fost aceeași ca cea utilizată în studiul REPLACE-2 (0,75 mg/kg administrată în bolus, urmată de o perfuzie de 1,75 mg/kg și oră). Un total de 92,9% din pacienții tratați au fost supuși unei intervenții coronariene percutanate primare ca strategie primară de tratament.

Analizele și rezultatele studiului HORIZONS la 30 de zile pentru populația totală (ITT) sunt prezentate în Tabelul 2. Rezultatele la 1 an au fost compatibile cu cele la 30 de zile.

Clasificarea sângerărilor și apariția acestora în cadrul studiului HORIZONS sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 2. Rezultatele studiului HORIZONS la 30 de zile (populație în intenție de tratament)

Obiectiv final	Bivalirudină (%)	Heparină nefracționată + inhibitor al GP IIb/IIIa (%)	Risc relativ [Î 95%]	valoarea p*
	N = 1800	N = 1802		
Criteriu compus la 30 zile				
ECM ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Sângerare majoră ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Componentele ischemiei				
Deces de orice cauză	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarct	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularizarea vasului responsabil de ischemie	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
AVC	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Valoarea p de superioritate. ¹ Evenimentele cardiace majore (ECM)/evenimentele ischemice au fost definite ca apariția oricăror dintre următoarele: deces, reinfarct, accidentul vascular cerebral sau revascularizarea vasului responsabil de ischemie. ² Sângerarea majoră a fost definită utilizând scala de sângerare ACUITY.

Studiul ACUITY (Pacienți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST)

Studiul ACUITY este un studiu prospectiv, randomizat, deschis, cu bivalirudină cu sau fără un inhibitor al GP IIb/IIIa (respectiv brațul B sau C) versus heparină nefracționată sau enoxiparină cu un inhibitor al GP IIb/IIIa (brațul A) efectuat la un lot de 13.819 pacienți cu SCA cu risc înalt.

În brațele B și C ale studiului ACUITY, doza recomandată de bivalirudină a fost inițial administrată după randomizare în bolus intravenos de 0,1 mg/kg, urmată de perfuzie intravenoasă continuă de 0,25 mg/kg și h în timpul angiografiei sau la indicațiile clinice.

Suplimentar, la pacienții programați pentru PCI s-a administrat în bolus intravenos de 0,5 mg bivalirudină/kg, iar doza perfuzabilă intravenos a fost crescută la 1,75 mg/kg și h.

În brațul A al studiului ACUITY, heparina nefracționată (HNF) sau enoxiparina au fost administrate în concordanță cu ghidurile relevante pentru managementul SCA la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST. De asemenea, pacienții din brațele A și B au fost randomizați pentru a primi un inhibitor al GP IIb/IIIa chiar înaintea angiografiei sau în timpul PCI. Un total de 356 (7,7%) pacienți randomizați brațului C au primit și un inhibitor al GP IIb/IIIa.

Caracteristicile pacienților cu risc înalt din studiul ACUITY, care au făcut angiografie în primele 72 ore au fost distribuite echilibrat celor trei brațe ale studiului. Aproximativ 77% dintre pacienți au avut ischemie recurentă, aproximativ 70% au avut modificări dinamice de ECG sau biomarkeri cardiaci crescuți, aproximativ 28% au avut diabet zaharat și aproximativ 99% dintre pacienți au făcut angiografie în primele 72 ore.

După evaluarea angiografică, pacienții au fost direcționați pentru terapie medicală (33%), PCI (56%) sau bypass aortocoronarian (11%). Terapia suplimentară antiplachetară utilizată în studiu a inclus acid acetilsalicilic și clopidogrel.

Primele analize și rezultate ale studiului ACUITY la 30 zile și 1 an pentru populația totală și pentru pacienții care au primit acid acetilsalicilic și clopidogrel înaintea angiografiei sau înaintea PCI sunt prezentate în tabelele 3 și 4.

Tabelul 3. Studiul ACUITY; diferențe de risc la 30 zile și 1 an, pentru obiectivul final ischemie și componentele sale, pentru populația totală

	Populația totală				
	Braț A HNF/enox + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=4.603) %	Braț B bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=4.604) %	B – A Diferența de risc (IÎ95%)	Braț C bival (N=4.612) %	C – A Diferența de risc (IÎ95%)
30 zile					
Ischemie	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Deces	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
IM	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Revasc. neprogramată	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 an					
Ischemie	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Deces	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)

IM	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Revasc. neprogramată	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabelul 4. Studiul ACUITY; diferențe de risc la 30 zile și 1 an, pentru obiectivul final ischemie și componentele sale, la pacienți tratați cu acid acetilsalicilic și clopidogrel conform protocolului de studiu *

	Pacienți tratați cu acid acetilsalicilic și clopidogrel				
	Braț A HNF/enox + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2.842) %	Braț B bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2.924) %	B – A Diferența de risc (Î195%)	Braț C bival (N=2.911) %	C – A Diferența de risc (Î195%)
30 zile					
Ischemie	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Deces	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
IM	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Revasc. neprogramată	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 an					
Ischemie	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Deces	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
IM	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Revasc. neprogramată	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*clopidogrel înainte de angiografie sau înainte de PCI

Incidența ambelor scale de sângerare – ACUITY și TIMI pentru evenimentele din primele 30 zile pentru grupul în intenție de tratament este prezentată în Tabelul 6. Incidența ambelor scale de sângerare – ACUITY și TIMI pentru evenimentele din primele 30 de zile pentru populația per protocol sunt prezentate în Tabelul 7. Avantajul bivalirudinei comparativ cu heparina nefracționată (HNF)/enoxiparina plus inhibitor al GP IIb/IIIa, în ceea ce privește sângerările, a fost observat numai în brațul cu bivalirudină în monoterapie.

Studiul REPLACE-2 (Pacienți supuși intervenției coronariene percutanate)

Rezultatele evaluării la 30 de zile, bazate pe obiectivele finale triple și cvadrupe ale un studiu clinic randomizat, dublu orb în care au fost incluși peste 6000 de pacienți supuși PCI (REPLACE-2) sunt prezentate în Tabelul 5. Definiția sângerărilor și apariția acestora în cadrul studiului REPLACE-2 sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 5. REPLACE -2 Rezultatele studiului: obiectivele finale la 30 de zile (grup intenția de tratament și grup pe protocol)

Obiectivul final	Intenția de tratament		Pe protocol	
	bivalirudină (N=2994) %	heparină + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=3008) %	bivalirudină (N=2902) %	heparină + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2882) %
Obiectivul cvadruplu	9,2	10,0	9,2	10,0
Obiectivul triplu*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componente:				
Deces	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarct miocardic	7,0	6,2	7,1	6,4
Sângerare majoră** (bazată pe criterii non – TIMI –vezi pct. 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Revascularizare urgentă	1,2	1,4	1,2	1,3

*cu excepția sângerărilor majore. ** P<0,001

Tabelul 6. Frecvențele sângerărilor majore în studiile clinice cu bivalirudină, obiectivele finale la 30 de zile pentru grupurile în intenție de tratament

	Bivalirudină (%)			Bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (%)	HNF/Enox ¹ + inhibitor al GP IIb/IIIa (%)		
	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
Sângerare majoră conform protocolului	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Sângerare majoră conform TIMI (non- CABG)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparina a fost utilizată ca și comparator doar în studiul ACUITY.

Tabelul 7. Studiul ACUITY; evenimente hemoragice în primele 30 zile pentru pacienții tratați cu acid acetilsalicilic și clopidogrel conform protocolului de studiu*

	HNF/enox + inhibitor al GP IIb/IIIa (N= 2842) %	Bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2924) %	Doar Bival (N=2911) %
Sângerări majore conform scalei ACUITY	5,9	5,4	3,1
Sângerări majore conform scalei TIMI	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel înainte de angiografie sau înainte de PCI

Definirea sângerărilor

Sângerările majore din cadrul studiului **REPLACE-2** au fost definite ca apariția oricăror dintre următoarele: hemoragie intracraniană, hemoragie retroperitoneală, pierderi de sânge ce necesită transfuzie de cel puțin două unități de masă integrală de sânge sau masă eritocitară, sau sângerare ce duce la scăderea hemoglobinei cu mai mult de 3g/dl, sau scăderea hemoglobinei peste 4g/dl (sau 12% din hematocrit), fără identificarea locului de sângerare.

Sângerări majore din cadrul studiului **ACUITY** au fost definite ca oricare una dintre următoarele: intracraniene, retroperitoneale, intraoculare, hemoragie la locul de acces care a necesitat intervenție chirurgicală sau radiologică, hematom la locul de puncție ≥ 5 cm în diametru, scăderea hemoglobinei cu ≥ 4 g/dl fără o sursă vizibilă de sângerare, scăderea hemoglobinei cu ≥ 3 g/dl cu o sursă vizibilă de sângerare, re-intervenție pentru sângerare, utilizarea transfuziei.

Sângerările majore din cadrul studiului **HORIZONS** au fost definite de asemenea utilizând scala ACUITY. Conform criteriilor **TIMI**, sângerările majore au fost definite ca sângerări intracraniene sau scăderea hemoglobinei ≥ 5 g/dl.

Trombocitopenia indusă de administrarea heparinei (TIH) și sindromul trombotic - trombocitopenic – indus de administrarea heparinei (ST/STIH)

Studii clinice efectuate la un număr mic de pacienți au furnizat informații limitate cu privire la utilizarea Angiox la pacienții cu TIH/STIH.

Copii și adolescenți

În studiul clinic TMC-BIV-07-01, răspunsul farmacodinamic măsurat prin TCA a fost comparabil cu cel din studiile la adulți. TCA a crescut la toți pacienții - de la nou-născuți la copiii mai mari, și la adulți - odată cu creșterea concentrațiilor de bivalirudină. Datele privind TCA versus concentrații sugerează o tendință către o curbă de răspuns la concentrații mai coborâtă la adulți, comparativ cu copiii mai mari (cu vârste între 6 și 16 ani) și cu copiii mai mici (cu vârste între 2 și 6 ani), și la copiii mai mari, comparativ cu sugarii (cu vârste între 31 de zile și 24 de luni) și nou-născuții (de la naștere până la 30 de zile). Modelele farmacodinamice au indicat că acest efect se datorează unei valori de referință a TCA mai ridicate la nou-născuți și sugari decât la copiii mai mari. Cu toate acestea, valorile maxime ale TCA pentru toate grupurile (adulți și toate grupurile pediatrice) converg la un nivel similar lângă un TCA de 400 secunde. Utilitatea clinică a TCA la nou-născuți și copii trebuie luată în considerare cu atenție având în vedere statusul lor hematologic asociat dezvoltării.

În cadrul studiului au fost observate evenimente trombotice (9/110, 8,2%) și evenimente hemoragice majore (2/110, 1,8%). Alte evenimente adverse raportate frecvent au fost puls coborât la nivelul arterei pedioase, hemoragie la locul de inserție a cateterului, puls anormal și greață (8,2%, 7,3%, 6,4% și respectiv 5,5%). Cinci pacienți au înregistrat o valoare minimă a numărului de trombocite post-referință de <150000 celule/mm³, reprezentând o scădere $\geq 50\%$ a trombocitelor față de valoarea de referință. Toate cele 5 evenimente au fost asociate unor proceduri cardiace adiționale utilizând anticoagularea cu heparină (n=3) sau infecții (n=2). O analiză farmacocinetică/farmacodinamică a

populației, și un model de evaluare a expunerii și evenimentelor adverse elaborat pe baza datelor acestui studiu, au arătat că la pacienții pediatrici utilizarea dozelor pentru adulți cu niveluri plasmatică similare celor obținute la adulți a fost asociată cu un nivel mai scăzut al evenimentelor trombotice, fără niciun impact asupra evenimentelor hemoragice (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale bivalirudinei au fost evaluate și apreciate ca liniare, la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate (PCI) și la pacienții cu SCA.

Absorbție

Biodisponibilitatea bivalirudinei după administrarea intravenoasă este completă și imediată. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a bivalirudinei se atinge după o perfuzie intravenoasă constantă de 2,5 mg/kg și h și este de 12,4 μg/ml.

Distribuție

Bivalirudina este rapid distribuită între plasmă și fluidele extracelulare. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 0,1 l/kg. Bivalirudina nu se leagă de proteinele plasmatică (altele decât trombina) sau de hematii.

Metabolizare

Bivalirudina, o peptidă, este de așteptat să fie catabolizată în constituenții săi aminoacizi, cu o reciclare consecutivă a aminoacizilor la nivelul întregului organism. Bivalirudina este metabolizată de proteaze, inclusiv trombina. Metabolitul principal care rezultă din scindarea legăturii Arg₃–Pro₄ la capătul N – terminal, nu este activ datorită pierderii afinității pentru situsul catalitic activ al trombinei. Aproximativ 20% din bivalirudină se excretă nemodificată, prin urină.

Eliminare

Profilul concentrație – timp care se conturează după administrarea intravenoasă este descris bine printr-un model bicompartimental. Eliminarea are o cinetică de ordinul I, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 25 ± 12 minute la pacienții cu funcție renală normală. Clearance-ul coresponzător este de aproximativ 3,4 ± 0,5 ml/min și kg.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica bivalirudinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, dar nu este de așteptat să fie modificată deoarece bivalirudina nu se metabolizează de către enzime hepatice cum sunt izoenzimele citocromului P-450.

Insuficiență renală

Clearance-ul sistemic al bivalirudinei scade cu rata filtrării glomerulare (RFG). Clearance-ul bivalirudinei este similar la pacienții cu funcție renală normală și la cei cu insuficiență renală ușoară, și 80% la pacienții dependenți de dializă (Tabelul 8).

Tabelul 8. Parametrii farmacocinetici ai bivalirudinei la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală

Funcția renală (GFR)	Clearance (ml/min și kg)	Timpul de înjumătățire (minute)
Funcție renală normală (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Insuficiență renală ușoară (60-89 ml/min)	3,4	22
Insuficiență renală moderată (30-59 ml/min)	2,7	34
Insuficiență renală severă (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacienți dependenți de dializă	1,0	3,5 ore

Vârstnici

Datele de farmacocinetică au fost evaluate la pacienții vârstnici ca parte a studiului de farmacocinetică la nivel renal. Ajustarea dozelor pentru acest grup de vârstă trebuie realizată pe baza evaluării funcției renale, vezi pct. 4.2.

Sex

Sexul nu influențează farmacocinetica bivalirudinei.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat pe 110 pacienți pediatrici (nou-născuți până la vârsta de 16 ani) supuși unor proceduri intravasculare percutanate au fost evaluate siguranța, profilul farmacocinetic și profilul farmacodinamic al bivalirudinei [TMC-BIV-07-01]. S-a studiat doza în funcție de greutate aprobată pentru adulți de 0,75 mg/kg în bolus intravenos urmată de o infuzie de 1,75 mg/kg/oră, și analiza farmacocinetică/farmacodinamică a arătat un răspuns similar celor al adulților, deși clearance-ul normalizat în funcție de greutate (ml/min/kg) al bivalirudinei a fost mai ridicat la nou-născuți decât la copiii mai mari și a scăzut odată cu creșterea vârstei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La animale, toxicitatea după doze repetate sau expunere continuă (1 zi până la 4 săptămâni de expunere la valori de până la 10 ori concentrația plasmatică la starea de echilibru) a fost limitată la efecte farmacologice exagerate. Compararea unor studii după doză unică sau doze repetate, au arătat că toxicitatea este în strânsă legătură cu durata expunerii. Toate reacțiile adverse, primare sau secundare, rezultate din activitatea farmacologică excesivă au fost reversibile. Reacțiile adverse care au fost urmarea stresului fiziologic prelungit ca răspuns la o stare de coagulare non-hemostatică nu au fost observate după o expunere scurtă, comparativ cu cele observate în timpul utilizării clinice, chiar și la doze mult mai mari.

Bivalirudina este recomandată pentru administrarea pe termen scurt și, de aceea, nu sunt disponibile date pe termen lung cu privire la potențialul carcinogen al bivalirudinei. Cu toate acestea, bivalirudina nu a fost mutagenă sau clastogenă în evaluările standard pentru astfel de efecte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Hidroxid de sodiu 2% (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Următoarele medicamente nu trebuie administrate pe aceeași linie venoasă cu bivalirudina, deoarece pot determina opalescența soluției, pot forma microparticule sau pot precipita: atepază, amiodaronă HCl, amfotericină B, clorhidrat (HCl) de clorpromazină, diazepam, proclorperazină edisilat, reteplază, streptokinază și vancomicină HCl.

Următoarele șase medicamente prezintă incompatibilități cu bivalirudina în ceea ce privește concentrația soluției. Tabelul 9 sintetizează concentrațiile soluțiilor acestor medicamente compatibile sau incompatibile. Medicamentele incompatibile cu bivalirudina la concentrații mai mari sunt: clorhidrat de dobutamină, famotidină, lactat de haloperidol, clorhidrat de labetalol, lorazepam, și clorhidrat de prometazină.

Tabelul 9. Medicamente care prezintă incompatibilități cu bivalirudina în ceea ce privește concentrația soluției.

Medicamente care prezintă incompatibilități în ceea ce privește concentrația soluției	Concentrații compatibile	Concentrații incompatibile
Clorhidrat de dobutamină	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidină	2 mg/ml	10 mg/ml
Lactat de haloperidol	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Clorhidrat de labetalol	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Clorhidrat de prometazină	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Soluția reconstituită: Stabilitatea fizică și chimică au fost demonstrate pentru timp de 24 ore la 2 - 8°C. A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Soluția diluată: Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru timp de 24 ore la 25°C.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului, dar nu trebuie să fie mai mari de 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care soluția reconstituită/diluată a fost păstrată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Angiox este disponibil sub formă de pulbere liofilizată, în flacoane din sticlă (tip I), de unică utilizare, a 10 ml, închise cu dop de cauciuc butilic și sigilate cu folie de aluminiu.

Angiox este disponibil în cutii cu 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru preparare

Pentru prepararea și administrarea medicamentului Angiox trebuie utilizate proceduri aseptice.

Adăugați 5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile într-un flacon de Angiox și agitați ușor până când se dizolvă complet și soluția devine limpede.

Extrageți 5 ml din flacon și diluați apoi în 50 ml soluție de glucoză 5% pentru preparate injectabile, sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, pentru a obține o concentrație finală de bivalirudină de 5 mg/ml.

Soluția reconstituită/diluată trebuie inspectată vizual pentru a observa eventuale particule sau decolorări. Soluția care conține particule nu trebuie utilizată.

Soluția reconstituită/diluată trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abington
Oxfordshire
OX 14 4SA
MAREA BRITANIE

8. NUMĂRUL(LE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/289/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20.09.2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23.06.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Plan de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului.**

Pentru a asigura utilizarea corectă a Angiox și pentru a evita erorile de medicație, DAPP se va asigura că toți medicii prescriptori care trebuie să prescrie/să utilizeze Angiox sunt instruiți în ceea ce privește dozele și administrarea. Materialul educațional include o prezentare cu un pachet de slide-uri, carduri ce arată dozele așa cum este descris în măsurile de reducere la minimum a riscului în PMR, precum și o copie a RCP. Materialele educaționale vor fi utilizate în toate statele membre, atât pentru formare inițială, cât și pentru re-educare în cazul rapoartelor cu privire la dozele administrate numai în bolus fără administrare ulterioară în perfuzie.

Pachetul de slide-uri va conține următoarele informații cheie:

- Doza aprobată pentru pacienții ce urmează să efectueze o intervenție coronariană percutanată (PCI): Schema de tratament a Angiox autorizată și aprobată este o injecție administrată intravenos în bolus (IV) de 0,75 mg/kg, urmată imediat de perfuzie intravenoasă la 1,75 mg/kg/oră cel puțin în timpul intervenției PCI.
- Angiox trebuie administrat în bolus, urmat imediat de o perfuzie intravenoasă, chiar dacă este planificată o procedură PCI scurtă. A nu se utiliza fără diluție.

- Pentru pacienții ce efectuează o PCI, bivalirudina TREBUIE să fie administrată inițial sub formă de bolus intravenos, urmată imediat de o perfuzie. Această schemă de tratament este necesară pentru a obține și a menține concentrația plasmatică necesară pentru a asigura o protecție eficientă în timpul PCI împotriva ischemiei. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică scurt al bivalirudinei (25 de minute), imposibilitatea de a iniția o perfuzie după administrare în bolus a Angiox va duce la o concentrație plasmatică care este sub valoarea cerută în câteva minute.
- În cadrul registrului ImproveR, administrarea în bolus (fără perfuzie ulterioară) a fost observată în practica clinică din UE. Acest model de administrare a dozei a fost asociat cu evenimente ischemice ridicate în spital (MACE). Siguranța și eficacitatea unui bolus, fără doză în bolus de administrare ulterioară în perfuzie de ANGIOX nu a fost evaluată și nu este recomandată, chiar dacă este planificată o procedură PCI de scurtă durată.
- Angiox este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min) și la pacienții dependenți de dializă.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-59 ml/min), viteza cu care este administrată perfuzia trebuie redusă la 1,4 mg/kg/h. Doza administrată în bolus rămâne de 0,75 mg/kg (sau 0,5 mg/kg la pacienții care trebuie să efectueze PCI după administrarea în laboratorul de pre-cateterizare a bivalirudinei (UA/NSTEMI)).

Cardurile ce arată dozele vor conține următoarele informații cheie:

- Angiox trebuie administrată sub formă de bolus, urmată imediat de o perfuzie intravenoasă, chiar dacă este planificată o procedură PCI scurtă.
- A nu utilizați bivalirudina înainte de a o dilua.
- Informații sub formă de tabel privind dozele în funcție de greutatea corporală a pacientului.
- Angiox este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min) și la pacienții dependenți de dializă.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-59 ml/min), viteza cu care este administrată perfuzia trebuie redusă la 1,4 mg/kg/h. Doza administrată în bolus rămâne de 0,75 mg/kg; sau 0,5 mg/kg la pacienții care trebuie să efectueze PCI după administrarea în laboratorul de pre-cateterizare a bivalirudinei (UA/NSTEMI)).
- Informații generale privind pregătirea și instrucțiunile de administrare.

DAPP trebuie să fie de acord asupra cardului ce arată dozele împreună cu un plan de comunicare, cu Autoritatea Națională Competentă din fiecare stat membru înainte de distribuirea în statul membru.

Utilizarea cardului ce arată dozele Angiox este recomandată ca un ghid rapid de referință. Se recomandă ca personalul medical de specialitate să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului Angiox pentru informații complete cu privire la doze.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton (cutie cu 10 flacoane).

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Bivalirudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține bivalirudină 250 mg.
După reconstituire, 1 ml conține bivalirudină 50 mg.
După diluție, 1 ml conține bivalirudină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, hidroxid de sodiu 2%.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Pulbere liofilizată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Soluția reconstituită: A se păstra la frigider (2-8 °C). A nu se congela.

Soluția diluată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abington
Oxfordshire
OX 14 4SA
MAREA BRITANIE

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/289/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat
bivalirudină
Administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă Bivalirudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Angiox și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Angiox
3. Cum să utilizați Angiox
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Angiox
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ANGIOX și pentru ce se utilizează

Angiox conține o substanță numită bivalirudină, care este un medicament antitrombotic. Antitromboticele sunt medicamente care previn formarea de cheaguri de sânge (tromboză).

Angiox se utilizează la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru tratamentul obstrucțiilor vasculare (angioplastie sau intervenții coronariene percutanate – PCI).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ANGIOX

Nu utilizați Angiox

- Dacă sunteți alergic la bivalirudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6) sau la hirudine (alte medicamente utilizate pentru subțierea sângelui).
- Dacă aveți sau ați avut recent sângerări gastrointestinale, urinare sau la nivelul altor organe, de exemplu dacă ați observat sânge în materiile fecale sau în urină (exceptând sângerările menstruale).
- Dacă aveți sau ați avut tulburări de coagulare (număr mic de trombocite).
- Dacă aveți hipertensiune arterială severă.
- Dacă aveți infecții bacteriene la nivelul inimii.
- Dacă aveți afecțiuni renale severe sau necesitați dializă.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Angiox, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- dacă apar sângerări (în acest caz, tratamentul cu Angiox trebuie întrerupt). Pe durata tratamentului, medicul vă va examina pentru a detecta eventualele semne de sângerare.

- dacă ați fost tratat(ă) anterior cu medicamente similare cu Angiox (de exemplu lepirudină).
- înainte de injecție sau de începerea perfuziei, medicul vă va informa cu privire la simptomele unei eventuale reacții alergice. Aceste reacții sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).
- dacă sunteți supus(ă) unui tratament radiologic aplicat vaselor sanguine care furnizează sânge inimii (tratament numit beta sau gamma brahiterapie).

După ce ați fost tratat cu Angiox pentru un eveniment cardiac, va trebui să rămâneți în spital timp de cel puțin 24 de ore, urmând să fiți monitorizat pentru a se observa orice eventuale semne sau simptome similare celor care vă amintesc de evenimentul cardiac care a dus la spitalizarea dumneavoastră.

Copii și adolescenți

- dacă sunteți un pacient minor (cu vârsta sub 18 ani), acest medicament nu este adecvat în cazul dumneavoastră.

Angiox împreună cu alte medicamente

Informați-vă medicului:

- dacă luați, sau ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente;
- dacă luați medicamente care subțiază sângele sau medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge (anticoagulante sau antitrombotice, de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, acid acetilsalicilic, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Aceste medicamente pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse cum sunt hemoragiile, atunci când se administrează în același timp cu Angiox. Angiox poate afecta rezultatul testului dumneavoastră de sânge la warfarină (testul INR).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Angiox nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. Medicul dumneavoastră va stabili dacă acest tratament vă este sau nu adecvat. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră va stabili dacă puteți utiliza Angiox.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se știe că efectele acestui medicament sunt de scurtă durată. Angiox este administrat numai pacienților internați în spital. De aceea, nu se așteaptă ca acesta să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Angiox conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 23 mg de sodiu pe flacon, ceea ce înseamnă că practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați ANGIOX

Tratamentul dumneavoastră cu Angiox va fi efectuat de către un medic. Medicul va decide cât Angiox vi se va administra, și va prepara medicamentul.

Doza pe care o primiți este în funcție de greutatea pe care o aveți și de tratamentul pe care îl urmați.

Dozaj

Pentru pacienți cu sindrom coronarian acut (SCA), tratați medical doza de început recomandată este:

- 0,1 mg/kg injectabil intravenos, urmat de perfuzie în venă cu 0,25 mg/kg și h timp de până la 72 de ore.

Dacă **după aceasta** este nevoie de PCI (intervenție coronariană percutanată), doza va fi crescută la:

- 0,5 mg/kg greutate corporală injectabil intravenos, urmat de perfuzie în venă cu 1,75 mg/kg greutate corporală, pe oră, pe durata PCI.
- Când acest tratament s-a terminat, perfuzia poate fi redusă la doza anterioară de **0,25 mg/kg** și h timp de încă 4 până la 12 ore.

Dacă este necesar să fiți supus(ă) unei proceduri de bypass coronarian, tratamentul cu bivalirudină va fi întrerupt cu o oră înainte de operație sau, alternativ, vă va fi administrată prin injecție o doză suplimentară de 0,5 mg/kg, urmată de o doză de 1,75 mg/kg și oră, administrată prin perfuzie pe durata intervenției chirurgicale.

La pacienții care încep cu PCI, doza recomandată este de:

- **0,75 mg/kg** prin injecție intravenoasă, urmată imediat de o perfuzie (picurare) în venă cu **1,75 mg/kg** și oră, pe o durată cel puțin egală cu a intervenției PCI. Perfuzia intravenoasă poate să continue la această doză timp de până la 4 ore după PCI, iar pentru pacienții cu STEMI (cei cu un tip de infarct miocardic grav) trebuie să continue la această doză timp de până la 4 ore. Perfuzia poate fi urmată de o perfuzie cu o doză mai mică, de 0,25 mg/kg, timp de încă 4 până la 12 ore.

Dacă aveți afecțiuni renale, doza de Angiox va fi scăzută.

La vârstnici, dacă funcția renală este redusă, este posibil ca doza să trebuiască să fie redusă.

Medicul va decide cât timp continuați tratamentul.

Angiox se administrează injectabil intravenos, urmat de perfuzie, endovenos (niciodată intramuscular). Acesta este administrat și urmărit de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu boli cardiace.

Dacă luați mai mult medicament decât trebuie

Medicul va lua deciziile terapeutice, care pot include decizia de întrerupere a tratamentului sau cea de monitorizare pentru identificarea eventualelor reacții adverse.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă observați oricare dintre următoarele, potențial grave, reacții adverse:

- **Dacă sunteți în spital, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**
- **După externare, luați legătura direct cu medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital.**

Cea mai frecventă (poate afecta până la 1 în 10 persoane) **reacție adversă gravă a tratamentului cu Angiox este sângerarea majoră care poate apărea oriunde în corp** (de exemplu la nivelul stomacului, sistemului digestiv (inclusiv vărsături cu sânge sau scaune cu sânge), abdomenului, plămânilor, zonei inghinale, vezicii urinare, inimii, ochilor, urechilor, nasului sau creierului). Aceasta poate cauza, **rar**, un accident cerebral vascular sau poate fi letală. Semnele de sângerare internă pot include inflamație sau durere la nivelul zonei inghinale sau brațului, vânătăi, dureri de cap, tuse cu sânge, urină de culoare roz sau roșie, transpirație, senzație de leșin sau de greață sau de amețală datorată tensiunii arteriale scăzute. Sângerarea este mai probabil să apară atunci când Angiox este utilizat concomitent cu alte medicamente anticoagulante sau antitrombotice (vezi pct. 2, „Utilizarea altor medicamente”).

- **Sângerare și vânătăi la locul de injectare** (după PCI), care pot fi dureroase. Rar este posibil să fie necesară o intervenție chirurgicală pentru repararea vasului de sânge din zona inghinală (fistulă, pseudoanevrism) (poate afecta până la 1 în 1000 de persoane). Mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 în 100 de persoane) numărul trombocitelor din sânge poate fi scăzut, ceea ce poate înrăutăți o eventuală sângerare. Sângerarea gingiilor (mai puțin frecventă, poate afecta până la 1 în 100 de persoane) nu este de obicei gravă.
- **Reacții alergice** - sunt **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 în 100 persoane) și de obicei nu sunt grave, dar pot deveni severe în anumite circumstanțe, iar în cazuri rare pot fi letale datorită tensiunii arteriale scăzute (șoc). Ele pot debuta cu simptome limitate, precum mâncărime, înroșirea pielii, erupții trecătoare sau mici bășici pe piele. Ocazional, acestea pot deveni mai severe, cu mâncărime pe gât, senzația de sufocare, umflarea ochilor, feței, limbii sau a buzelor, șuierături frecvente la inhalare (stridor), dificultăți la respirație sau expirație (respirație șuierătoare).
- **Tromboza** (cheaguri de sânge) este o reacție adversă **mai puțin frecventă** (poate afecta până la 1 în 100 de persoane), care poate determina complicații grave sau letale cum ar fi infarctul miocardic. Tromboza include tromboza arterelor coronare (cheag de sânge în arterele inimii sau într-un stent resimțit ca infarct miocardic care poate fi letal) și/sau tromboza cateterului, ambele fiind rare (pot afecta până la 1 în 1000 de persoane).

Dacă aveți oricare dintre următoarele, (potențial mai puțin grave), reacții adverse:

- **Dacă sunteți în spital, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**
- **După externare, cereți imediat sfatul medicului dumneavoastră. Dacă nu aveți acces la medicul dumneavoastră, mergeți imediat la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital.**

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Sângerare minoră

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Anemie (număr mic de celule sanguine)
- Hematom (vânătăie)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Greață și/sau vărsături

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Test INR (rezultatul testului de sânge la warfarină) crescut (vezi pct. 2, „Angiox împreună cu alte medicamente”)
- Angină sau durere în piept
- Bătăi lente ale inimii
- Bătăi rapide ale inimii
- Scurtarea respirației

- Leziune de reperfuzie (fără reluare a fluxului sau cu flux redus): flux redus în arterele inimii după ce au fost redeschise

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ANGIOX

Întrucât Angiox este un medicament utilizat numai în spital, păstrarea lui este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pulbere liofilizată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Soluție reconstituită: A se păstra la frigider (2 - 8°C). A nu se congela.

Soluție diluată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Medicul dumneavoastră va verifica soluția și o va arunca, dacă aceasta conține particule sau modificări de culoare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Angiox

- Substanța activă este bivalirudina.
- Fiecare flacon conține bivalirudină 250 mg.
- După reconstituire (adăugarea a 5 ml de apă pentru preparate injectabile în flacon pentru dizolvarea pulberii), 1 ml conține bivalirudină 50 mg.
- După diluare (amestecarea a 5 ml soluție reconstituită într-o pungă pentru perfuzie [volum total 50 ml] cu soluție de glucoză sau soluție de clorură de sodiu), 1 ml conține bivalirudină 5 mg.
- Celelalte componente sunt manitol și hidroxid de sodiu 2% (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Angiox și conținutul ambalajului

Angiox este o pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă (pulbere pentru concentrat)

Angiox este o pulbere albă sau aproape albă într-un flacon de sticlă.

Este disponibil în cutii de carton care conțin 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park

Abingdon
Oxfordshire
OX 14 4SA
MAREA BRITANIE

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ: Τηλ:
+357-22677710

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în:

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații detaliate privind prescrierea.

Angiox este indicat pentru utilizarea ca anticoagulant la pacienții adulți supuși intervențiilor coronariene percutanate (PCI), inclusiv la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși intervențiilor coronariene percutanate primare.

De asemenea, Angiox este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST programați pentru intervenție de urgență sau în așteptare.

Angiox trebuie administrat cu acid acetilsalicilic și clopidogrel.

Instrucțiuni pentru preparare

Pentru prepararea și administrarea medicamentului Angiox trebuie utilizate proceduri aseptice.

Adăugați 5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile într-un flacon de Angiox și agitați ușor până când se dizolvă complet și soluția devine limpede.

Extrageți 5 ml din flacon și diluați apoi într-un volum total de 50 ml soluție de glucoză 5% pentru preparate injectabile, sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, pentru a obține o concentrație finală de bivalirudină de 5 mg/ml.

Soluția reconstituită/diluată trebuie inspectată vizual pentru a observa eventuale particule sau decolorări. Soluția care conține particule nu trebuie utilizată.

Soluția reconstituită/diluată trebuie inspectată vizual pentru a observa eventuale particule sau decolorări.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Incompatibilități

Următoarele medicamente nu trebuie administrate pe aceeași linie venoasă cu bivalirudina, deoarece pot determina opalescența soluției, pot forma microparticule sau pot precipita: alteplază, amiodaronă HCl, amfotericină B, clorpromazină HCl, diazepam, proclorperazină edisilat, reteplază, streptokinază și vancomicină HCl.

Următoarele șase medicamente prezintă incompatibilități cu bivalirudina în ceea ce privește concentrația soluției. Vezi pct. 6.2 pentru rezumatul concentrațiilor compatibile și incompatibile ale acestor compuși. Medicamentele incompatibile cu bivalirudina la concentrații mai mari sunt: clorhidrat de dobutamină, famotidină, lactat de haloperidol, clorhidrat de labetalol, lorazepam, și clorhidrat de prometazină.

Contraindicații

Angiox este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1, sau la hirudine
- sângerare activă sau risc crescut de sângerare datorită tulburărilor de hemostază și/sau tulburărilor ireversibile de coagulare
- hipertensiune arterială severă necontrolată terapeutic
- endocardite bacteriene subacute
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și la pacienții dependenți de dializă. (vezi pct. 4.3 al RCP).

Doze

Pacienți supuși unei PCI, inclusiv pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) supuși unei PCI primare

Doza de bivalirudină recomandată pentru pacienții supuși unei PCI este de 0,75 mg/kg, administrată intravenos în bolus, urmată imediat de perfuzie intravenoasă cu o viteză de perfuzie de 1,75 mg/kg și oră, cel puțin până la sfârșitul intervenției. Perfuzia de 1,75 mg/kg greutate corporală/oră poate continua timp de 4 ore după PCI și la o doză redusă, de 0,25 mg/kg și oră, timp de încă 4-12 ore, în funcție de necesitatea clinică. La pacienții cu STEMI, perfuzia de 1,75 mg/kg și oră trebuie să continue timp de maximum 4 ore după PCI, și să continue cu o doză redusă, de 0,25 mg/kg și oră, timp de încă 4-12 ore, în funcție de necesitatea clinică (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție după PCI primară pentru a identifica eventualele semne și simptome de ischemie miocardică.

Pacienți cu angină pectorală instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (UA/NSTEMI)

Doza de Angiox recomandată pentru începerea tratamentului la pacienții cu SCA tratați medicamentos este de 0,1 mg/kg, în bolus, urmată de perfuzie în doză de 0,25 mg/kg și h. Pacienții care necesită continuarea tratamentului pot continua perfuzia cu doza de 0,25 mg/kg și h până la 72 ore.

Dacă pacientul tratat medicamentos necesită PCI, trebuie administrată suplimentar, în bolus, o doză de 0,5 mg/kg de bivalirudină înainte de procedură, iar doza perfuzabilă trebuie crescută la 1,75 mg/kg și h pe toată durata procedurii.

După PCI, reducerea dozei perfuzabile la 0,25 mg/kg și h trebuie făcută în următoarele 4–12 ore în funcție de răspunsul clinic.

La pacienții care sunt supuși intervenției de bypass aortocoronarian (CAGB), perfuzia intravenoasă cu bivalirudină trebuie continuată pe toată durata intervenției. Imediat înainte de intervenție trebuie administrată în bolus o doză de 0,5 mg/kg, urmată de o perfuzie cu doza de 1,75 mg/kg și h pe toată durata intervenției.

La pacienții la care se intervine pentru bypass aortocoronarian (CAGB), perfuzia cu bivalirudină trebuie administrată cu cel puțin 1 oră înainte de începerea intervenției chirurgicale, apoi se oprește administrarea, iar pacienții vor fi tratați cu heparină nefracționată (HNF).

Pentru a asigura administrarea adecvată a bivalirudinei, medicamentul reconstituit complet dizolvat sau diluat trebuie agitat înainte de utilizare (vezi pct. 6.6). Doza trebuie să fie administrată intravenos în bolus rapid pentru a asigura faptul că întregul bolus ajunge la pacient înainte de începerea procedurii.

Liniile de perfuzie intravenoasă trebuie să fie pregătite cu bivalirudină pentru a asigura continuitatea administrării medicamentului după administrarea dozei în bolus.

Administrarea dozei de perfuzie trebuie să fie inițiată imediat după administrarea dozei în bolus, asigurând administrarea la nivelul pacientului înainte de procedură și trebuie continuată fără întrerupere pe durata procedurii. Siguranța și eficacitatea unei singure doze de Angiox administrate în bolus fără perfuzie ulterioară nu au fost evaluate și nu este recomandată nici dacă este programată o intervenție PCI de scurtă durată.

O creștere a timpului de coagulare activată (TCA) poate fi utilizată drept indiciu al faptului că unui pacient i s-a administrat bivalirudină.

Insuficiență renală

Angiox este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și al celor dializați (vezi pct. 4.3).

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza în SCA (0,1 mg/kg în bolus sau 0,25 mg/kg și h în perfuzie) nu trebuie ajustată.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-59 ml/min) supuși PCI (chiar dacă sunt tratați sau nu cu bivalirudină pentru SCA) trebuie să primească o perfuzie cu o viteză de perfuzare mai mică, de 1,4 mg/kg și h. Doza administrată în bolus nu trebuie să difere de doza recomandată mai sus, pentru SCA sau PCI.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor.

(Pentru informații detaliate cu privire la doze vezi pct. 4.2 al RCP).

Perioada de valabilitate

4 ani

Soluția reconstituită: Stabilitatea fizică și chimică au fost demonstrate pentru timp de 24 ore la 2 -8°C. A se păstra la frigider (2 - 8°C). A nu se congela.

Soluția diluată: Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru un timp de 24 ore la 25°C. A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.