

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg bivalirudin.

1 ml färdigberett koncentrat innehåller 50 mg bivalirudin.

Efter spädning innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Angiox är indicerat som antikoagulant till vuxna patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI), inklusive patienter med ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär PCI.

Angiox är även indicerat för behandling av vuxna patienter med instabil angina/icke-ST höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) som ska genomgå brådskande eller tidig intervention.

Angiox ska administreras tillsammans med acetylsalicylsyra och klopidoogrel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Angiox ska administreras av en läkare med erfarenhet av antingen akut ischemisk hjärtsjukvård eller koronarinterventionsbehandling.

Dosering

Patienter som genomgår PCI, inklusive patienter med ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär PCI

Den rekommenderade dosen bivalirudin för patienter som genomgår PCI är en intravenös bolusdos på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme under hela ingreppets längd som minst. Infusionen på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme kan fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI och med en reducerad dos på 0,25 mg/kg kroppsvikt/timme i ytterligare 4–12 timmar när det är kliniskt befogat. Hos STEMI-patienter ska infusionen på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI och fortsätta med en reducerad dos på 0,25 mg/kg kroppsvikt/timme i ytterligare 4–12 timmar när det är kliniskt befogat (se avsnitt 4.4).

Patienter ska monitoreras noga efter primär PCI avseende tecken och symtom på myokardischemi.

Patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Rekommenderad startdos av bivalirudin till medicinskt behandlade patienter med akut koronart syndrom (AKS) är en intravenös bolusdos på 0,1 mg/kg åtföljt av en infusion på 0,25 mg/kg/timme. De patienter som avses behandlas medicinskt kan fortsätta infusionen av 0,25 mg/kg/timme i upp till 72 timmar. Om den medicinskt behandlade patienten går vidare till PCI administreras ytterligare en bolus på 0,5 mg/kg av bivalirudin innan åtgärden genomförs och infusionen ökas till 1,75 mg/kg/timme under hela ingreppets längd.

Efter PCI-ingreppet kan infusion fortsätta med den lägre dosen 0,25 mg/kg/timme under 4–12 timmar om kliniskt behov föreligger.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) utan hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa infusionen av bivalirudin fram till operationen. Omedelbart före operationen administreras en bolusdos på 0,5 mg/kg åtföljt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg/timme under hela operationen.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) med hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa infusionen av bivalirudin fram till 1 timme före operationen. Då avbryts infusionen och patienten behandlas med ofraktionerat heparin (UFH).

För att säkerställa lämplig administrering av bivalirudin ska det fullständigt upplösta, färdigberedda koncentratet och den spädda lösningen blandas noga före administrering (se avsnitt 6.6). Bolusdosen ska administreras snabbt intravenöst för att säkerställa att patienten får hela bolusdosen före ingreppet.

Intravenösa infusionsslangar ska förberedas med bivalirudin för att säkerställa kontinuerlig läkemedelsinfusion efter bolustillförsel.

Infusionsdosen ska initieras omedelbart efter att bolusdosen har administrerats för att säkerställa tillförsel till patienten före ingreppet, och ska fortgå oavbrutet under tiden ingreppet pågår. Säkerhet och effekt av en bolusdos bivalirudin utan påföljande infusion har inte studerats och rekommenderas inte även om en kort PCI planeras.

En ökning av den aktiverade koagulationstiden (ACT) kan användas som en indikation på att en patient har fått bivalirudin.

ACT-värden 5 minuter efter bivalirudin i bolusdos är 365 ± 100 sekunder i genomsnitt. Om ACT efter 5 minuter är mindre än 225 sekunder bör ytterligare en bolusdos om 0,3 mg/kg administreras.

När ACT-värdet är mer än 225 sekunder krävs ingen fortsatt monitorering förutsatt att infusionsdosen 1,75 mg/kg/h administreras på rätt sätt.

Där otillräcklig ökning av ACT observeras ska ett möjligt medicineringsfel övervägas, t.ex. otillräcklig blandning av Angiox eller fel på den intravenösa utrustningen.

Artärkatetern kan tas bort 2 timmar efter det att bivalirudininfusionen avslutats utan antikoagulationsövervakning.

Användning med annan antikoagulantterapi

Hos STEMI-patienter som genomgår primär PCI ska den vanliga adjuvanta behandlingen före sjukhusvården innefatta klopido­grel och kan innefatta tidig administrering av UFH (se avsnitt 5.1).

Patienter kan starta med Angiox 30 minuter efter utsättandet av intravenöst ofraktionerat heparin eller 8 timmar efter sista dosen av subkutan­ t lågmolekylärt heparin.

Angiox kan användas tillsammans med en GP IIb/IIIa-hämmare. Ytterligare information angående användning av bivalirudin tillsammans med eller utan en GP IIb/IIIa hämmare finns i avsnitt 5.1.

Nedsatt njurfunktion

Angiox är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) och även till dialysberoende patienter (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens ska AKS-dosen (0,1 mg/kg bolus / 0,25 mg/kg/timme infusion) ej justeras.

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min) som genomgår PCI (oavsett om de behandlas med bivalirudin för AKS eller inte) ska erhålla en lägre infusionshastighet på 1,4 mg/kg/timme. Bolusdosen ska vara densamma som beskrivs vid doseringen ovan för AKS eller PCI.

Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant beträffande kliniska tecken på blödning under PCI, eftersom clearance av bivalirudin är mindre hos dessa patienter (se avsnitt 5.2)

Om ACT efter 5 minuter är mindre än 225 sekunder ska ytterligare en bolusdos om 0,3 mg/kg administreras och ACT ska kontrolleras igen 5 minuter efter att den andra bolusdosen har administrerats.

Där otillräcklig ökning av ACT observeras ska ett möjligt medicineringsfel övervägas, t.ex. otillräcklig blandning av Angiox eller fel på den intravenösa utrustningen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs. Farmakokinetiska studier visar att bivalirudins metabolism i levern är begränsad. Därför har inte säkerhet och effekt av bivalirudin studerats specifikt hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre population

Ökad medvetenhet på grund av hög risk för blödning ska iakttas hos äldre patienter med tanke på den åldersrelaterade försämringen av njurfunktionen. Dosjusteringar för denna åldersgrupp ska anpassas efter njurfunktionen.

Pediatrisk population

Det finns för närvarande ingen relevant indikation för användning av Angiox för barn under 18 år och ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

Angiox är avsett för intravenös användning.

Angiox ska initialt rekonstitueras till en lösning om 50 mg/ml bivalirudin. Rekonstituerat material ska sedan spädas ytterligare i en total volym om 50 ml till en lösning om 5 mg/ml bivalirudin.

Rekonstituerad och utspädd produkt ska blandas noggrant före administrering.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Angiox är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, eller mot hirudiner
- aktiv blödning eller ökad blödningsrisk på grund av hemostasrubbningar och/eller irreversibla koagulationsrubbningar
- svår okontrollerad hypertoni
- subakut bakteriell endokardit

- kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och dialysberoende patienter.

4.4 Varningar och försiktighet

Angiox är inte avsett för intramuskulär användning. Får ej administreras intramuskulärt.

Blödning

Patienterna måste observeras noggrant avseende symptom och tecken på blödning under behandlingen, i synnerhet om bivalirudin kombineras med någon annan antikoagulant (se avsnitt 4.5). Även om de flesta blödningar som associeras med bivalirudin inträffar vid det arteriella punktionsstället hos patienter som genomgår PCI, kan en blödning inträffa på andra ställen under behandlingen. Oförklarlig minskning av hematokrit, hemoglobin eller blodtryck kan tyda på blödning. Behandlingen bör avbrytas om blödning observeras eller misstänks.

Det finns ingen känd antidot mot bivalirudin men dess effekt avtar snabbt ($T_{1/2}$ är 25 ± 12 minuter).

Förlängda infusioner med bivalirudin i rekommenderade doser efter PCI har inte associerats med någon ökad blödningsfrekvens (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering med trombocythämmare eller antikoagulanter

Kombinerad användning av antikoagulanter kan förutses öka risken för blödning (se avsnitt 4.5). När bivalirudin kombineras med en trombocythämmare eller en antikoagulant bör kliniska och biologiska parametrar för hemostas kontrolleras regelbundet.

För patienter som tar warfarin och behandlas med bivalirudin bör man överväga att kontrollera INR (International Normalised Ratio) för att garantera att värdena återgår till nivåerna före behandlingen när bivalirudinbehandlingen avslutats.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner av allergisk natur rapporterades som mindre vanligt ($\geq 1/1\ 000$ och $\leq 1/100$) i kliniska prövningar. Beredskap för detta bör finnas. Patienter bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid eventuell chock bör sedvanlig medicinsk chockbehandling ges. Anafylaxi, inklusive anafylaktisk chock med dödlig utgång har rapporterats i mycket sällsynta fall ($\leq 1/10\ 000$) vid användning efter att läkemedlet godkänts (post-marketing) (se avsnitt 4.8).

Behandlingsrelaterade antikroppar mot bivalirudin är sällsynta och har inte associerats med kliniska tecken på allergiska eller anafylaktiska reaktioner. Försiktighet bör iaktas hos patienter som tidigare behandlats med lepirudin, och då utvecklade antikroppar mot lepirudin.

Akut stenttrombos

Akut stenttrombos (< 24 timmar) har observerats hos patienter med STEMI som genomgår primär PCI och har behandlats med TVR (Target Vessel Revascularization) (se avsnitt 4.8 och 5.1). Majoriteten av dessa fall hade inte dödlig utgång. Den förhöjda risken för akut stenttrombos observerades först 4 timmar efter att ingreppet avslutats bland patienter som antingen avbröt infusionen med bivalirudin i slutet av ingreppet eller fick en fortsatt infusion med den reducerade dosen 0,25 mg/kg/timme (se avsnitt 4.2). Patienter ska vara kvar i minst 24 timmar på en avdelning där man kan behandla ischemiska komplikationer och ska monitoreras noga efter primär PCI avseende tecken och symptom på myokardischemi.

Brachyterapi

Vid användning av gamma-brachyterapi och Angiox har trombosbildning under ingreppet observerats.

Angiox ska användas med försiktighet vid beta-brachyterapi.

Hjälpämnen

Angiox innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska och kan därför anses vara ”natriumfri”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har genomförts med trombocythämmare, inklusive acetylsalicylsyra, tiklopidin, klopido­grel, abciximab, eptifibatid och tirofiban. Resultaten tyder inte på farmakodynamiska interaktioner med dessa läkemedel.

Utifrån kunskapen om deras verkningsmekanism, kan en kombinerad användning med antikoagulantia (heparin, warfarin, trombolytika eller trombocytaggregationshämmande medel) förväntas öka risken för blödningar.

Kliniska och biologiska parametrar för hemostas ska alltid kontrolleras regelbundet när bivalirudin kombineras med trombocythämmare eller antikoagulantia.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av bivalirudin i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Angiox ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med bivalirudin.

Amning

Det är okänt om bivalirudin utsöndras i bröstmjolk. Angiox ska administreras med försiktighet till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Angiox har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

- De vanligaste allvarliga och dödliga biverkningarna är större blödning (blödning vid punktionsstället men även blödning på andra ställen, inklusive intrakraniell blödning) och överkänslighet, inklusive anafylaktisk chock. Koronar artärtrombos och koronar stenttrombos med myokardiell infarkt och katetertrombos har rapporterats vid sällsynta tillfällen. Administreringsfel kan leda till dödlig trombos.
- Hos patienter som tar warfarin ökar INR vid administrering av bivalirudin.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar av bivalirudin från HORIZONS-, ACUITY- och REPLACE-2-studierna samt från rapporter efter godkännandet för försäljning presenteras per organsystem i tabell 1.

Tabell 1. Biverkningar av bivalirudin från HORIZONS-, ACUITY- och REPLACE-2-studierna samt från rapporter efter godkännandet för försäljning

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Blodet och lymfsystemet		Minskad nivå av hemoglobin	Trombocytopeni Anemi		
Immunsystemet			Överkänslighet inklusive anafylaktisk reaktion och chock, däribland rapporter om dödlig utgång		
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	Intrakraniell blödning	
Ögon				Intraokulär blödning	
Öron och balansorgan				Öronblödning	
Hjärtat				Hjärttamponad Perikardiell blödning Myokardinfarkt Trombos i kransartär Bradykardi Kammartakykardi Angina pectoris Bröstsmärta	
Blodkär	Mindre blödning oavsett ställe	Större blödning oavsett ställe inklusive rapporter om dödlig utgång	Hematom Hypotoni	Trombos i koronarstent inklusive rapporter om dödlig utgång ^c Trombos inklusive rapporter om dödlig utgång Arteriovenös fistel Katetertrombos Vaskulärt pseudoaneurysm	Kompartmentsyndrom ^{a, b}
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Epistaxis Hemoptys Faryngeal blödning	Lungblödning Dyspne ^a	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Magtarmkanalen			Gastrointestinal blödning (inklusive hematemes, melena, esofageal blödning och anal blödning) Retroperitoneal blödning Gingival blödning Illamående	Peritoneal blödning Retroperitonealt hematom Kräkning	
Hud och subkutan vävnad		Ekkymos		Utslag Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Ryggsmärta Ljumsksmärta	
Njurar och urinvägar			Hematuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Blödning vid insticksstället Hematom vid kärlpunktionsstället som är ≥ 5 cm Hematom vid kärlpunktionsstället som är < 5 cm		Reaktioner vid injektionsstället obehag och smärta vid injektionsstället, reaktion vid punktionsstället	
Undersökningar				Förhöjd INR ^d	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Reperfusionsskada (inget eller långsamt återflöde) Kontusion	

- a. Biverkningar som har identifierats i rapporter efter godkännandet för försäljning.
b. Kompartmentsyndrom har rapporterats som en komplikation till underarmshematom efter administrering av bivalirudin via den radiale åtkomstvägen i rapporter efter godkännandet för försäljning.
c. Det finns mer information om stenttrombos i avsnitt 4.8: HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI). Anvisningar om övervakning av akut stenttrombos finns i avsnitt 4.4.
d. Avsnitt 4.4 beskriver försiktighetsåtgärder för INR-övervakning när bivalirudin administreras tillsammans med warfarin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

I alla kliniska studier insamlades data om blödning separat från läkemedelsbiverkningar och dessa sammanfattas i tabell 6 tillsammans med blödningsdefinitionerna som användes för respektive studie.

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

Trombocyter, blödningar och koagulation

I HORIZONS-studien var både större och mindre blödningar vanligt förekommande (≥ 1/100 och < 1/10). Incidensen av större och mindre blödningar var signifikant lägre hos patienter som

behandlades med bivalirudin jämfört med patienter som behandlades med heparin plus en GP IIb/IIIa-hämmare. Incidensen av större blödningar visas i tabell 6. Större blödningar förekom mest frekvent vid punktionsstället. Den mest frekventa händelsen var ett hematom på < 5 cm vid punktionsstället.

I HORIZONS-studien rapporterades trombocytopeni hos 26 (1,6 %) bivalirudinbehandlade patienter och hos 67 (3,9 %) patienter som behandlades med heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare. Alla dessa bivalirudinbehandlade patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra, alla utom 1 fick klopido­grel och 15 fick även en GP IIb/IIIa-hämmare.

ACUITY-studien (Patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt [UA/NSTEMI])

Följande data grundar sig på en klinisk prövning av bivalirudin i 13 819 patienter med AKS; 4 612 randomiserades till enbart bivalirudin, 4 604 randomiserades till bivalirudin plus GP IIb/IIIa hämmare och 4 603 randomiserades till antingen ofraktionerat heparin eller enoxaparin plus GPIIb/IIIa hämmare. Biverkningar förekom mer frekvent hos kvinnor och patienter över 65 års ålder i både bivalirudin- och den heparinbehandlade jämförelsegruppen, jämfört med hos män och yngre patienter.

Ungefär 23,3 % av patienterna som fick bivalirudin upplevde minst en biverkning, och 2,1 % upplevde en läkemedelsrelaterad biverkning. Biverkningar av bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 1.

Trombocyter, blödningar och koagulation

I ACUITY insamlades data om blödningsincidenterna separat från övriga biverkningar.

Större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell, retroperitoneal, intraokulär, blödning vid insticksstället som kräver radiologisk eller kirurgisk åtgärd, hematom vid punktionsstället ≥ 5 cm, minskning av hemoglobinvärdet ≥ 4 g/dl utan identifierad blödningskälla, minskning av hemoglobinvärdet ≥ 3 g/dl med identifierad blödningskälla, re-operation p.g.a. blödning eller transfusion med någon blodprodukt. Mindre blödning definierades som varje observerad blödning som inte uppfyllde kriterierna för en större blödning. Mindre blödningar var mycket vanligt förekommande ($\geq 1/10$) och större blödningar var vanligt förekommande ($\geq 1/100$ och $< 1/10$).

Blödningsfrekvensen för större blödningar visas i tabell 6 för ITT-gruppen och i tabell 7 för per protokoll-gruppen (patienter som fick klopido­grel och acetylsalicylsyra). Både större och mindre blödningar förekom signifikant mer sällan i gruppen som fick enbart bivalirudin än hos jämförelsegrupperna som fick heparin plus GPIIb/IIIa-hämmare och bivalirudin plus GPIIb/IIIa-hämmare. Liknande minskningar av blödningar observerades hos patienter som fördes över från heparinbaserad behandling till bivalirudin (N=2 078).

Större blödningar förekom oftast vid artärpunktionsstället. Andra mindre frekventa observerade blödningsställen med mer än 0,1 % (mindre vanligt förekommande) omfattade ”annat” punktionsställe, reuteritoneal-, gastrointestinal-, öron-, näsa- eller hals.

Trombocytopeni rapporterades hos 10 bivalirudinbehandlade patienter som deltog i ACUITY-studien (0,1 %). Majoriteten av dessa patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra och klopido­grel, och 6 av de 10 patienterna fick även en GPIIb/IIIa hämmare. Mortaliteten bland dessa patienter var noll.

REPLACE-2-studien (patienter som genomgår PCI)

Följande data är baserade på en klinisk studie med bivalirudin hos 6 000 patienter som genomgick PCI, av vilka hälften behandlades med bivalirudin (REPLACE-2). Biverkningar förekom oftare hos kvinnor och hos patienter över 65 år både i bivalirudin- och den heparinbehandlade jämförelsegruppen jämfört med hos manliga eller yngre patienter.

Cirka 30 % av de patienter som fick bivalirudin upplevde minst en negativ effekt och 3 % fick en läkemedelsbiverkning. Biverkningarna av bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 1.

Trombocyter, blödningar och koagulation

I REPLACE-2 insamlades data om blödningsincidenterna separat från övriga biverkningar. Blödningsfrekvensen för större blödningar i intent-to-treat-populationen visas i tabell 6.

Större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning, blodförlust som leder till transfusion av minst två enheter helblod eller erytrocytkoncentrat, eller blödning som ger upphov till en hemoglobinsänkning med mer än 3 g/dl eller en hemoglobinsänkning med mer än 4 g/dl (eller 12 % av hematokritvärdet) utan något identifierat blödningsställe. Mindre blödning definierades som varje observerad blödningshändelse som inte uppfyllde kriterierna för en större blödning. Mindre blödningar var mycket vanligt förekommande ($\geq 1/10$) och större blödningar var vanligt förekommande ($\geq 1/100$ och $< 1/10$).

Både mindre och större blödningar förekom signifikant mer sällan hos bivalirudin-gruppen än hos jämförelsegruppen som fick heparin plus GPIIb/IIIa-hämmare. Större blödningar förekom oftast vid artärpunktionsstället. Andra mindre frekventa observerade blödningsställen med mer än 0,1 % (mindre vanligt förekommande) blödningar omfattade ”annat” punktionsställe, retroperitonealt, gastrointestinalt, öron-, näsa- eller hals.

Trombocytopeni rapporterades hos 20 bivalirudinbehandlade patienter som deltog i REPLACE-2-studien (0,7 %). Majoriteten av dessa patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra och klopidoogrel, och 10 av 20 patienter fick även en GP IIb/IIIa-hämmare. Mortaliteten bland dessa patienter var noll.

Akuta kardiella händelser

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

Följande data grundar sig på en klinisk studie av bivalirudin på patienter med STEMI som genomgår primär PCI; 1 800 patienter randomiserades till enbart bivalirudin, 1 802 randomiserades till heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare. Biverkningar rapporterades mer frekvent i gruppen som fick heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare än i gruppen som fick enbart bivalirudin.

Totalt 55,1 % av patienterna som fick bivalirudin fick minst en biverkning och 8,7 % fick en läkemedelsrelaterad biverkning. Läkemedelsbiverkningar för bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 1.

Incidensen av stenttrombos inom de första 24 timmarna var 1,5 % hos patienter som fick bivalirudin jämfört med 0,3 % hos patienter som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare ($p=0,0002$). Två dödsfall inträffade efter akut stenttrombos, 1 i varje studiegrupp. Incidensen av stenttrombos mellan 24 timmar och 30 dagar var 1,2 % hos patienter som fick bivalirudin jämfört med 1,9 % hos patienter som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare ($p=0,1553$). Totalt 17 dödsfall inträffade efter subakut stenttrombos, 3 i bivalirudingruppen och 14 i gruppen som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvenserna för stenttrombos mellan behandlingsgrupperna vid 30 dagar ($p=0,3257$) och 1 år ($p=0,7754$).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via: det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar har överdoseringsfall på upp till 10 gånger rekommenderad dos, rapporterats. Engångs-bolusdoser av bivalirudin på upp till 7,5 mg/kg har också rapporterats. Blödning har observerats i vissa rapporter om överdosering.

I händelse av en överdos ska behandling med bivalirudin omgående avbrytas och patienten övervakas noggrant avseende tecken på blödning.

Vid en större blödning ska behandling med bivalirudin omedelbart avbrytas. Det finns ingen känd antidot mot bivalirudin, men bivalirudin är hemodialysbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombosmedel, direkt trombinhämmande medel ATC-kod: B01AE06.

Verkningsmekanism

Angiox innehåller bivalirudin, en direkt och specifik trombinhämmare som binder både till det anjonbindande och det katalytiska bindningstället hos cirkulerande och koagelbundet trombin.

Trombin spelar en central roll i den trombotiskaprocessen genom att klyva fibrinogen till fibrinmonomer och aktivera faktor XIII till faktor XIIIa, vilket gör det möjligt för fibrin att utveckla en kovalent tvärbunden ram som stabiliserar koaglet. Trombin aktiverar även faktorerna V och VIII, vilket främjar fortsatt trombingenerering och aktiverar trombocyter, vilket stimulerar aggregation och frisättning av granula. Bivalirudin hämmar var och en av dessa trombineffekter.

Bindningen av bivalirudin till trombin, och följaktligen dess aktivitet, är reversibel eftersom trombin långsamt klyver bivalirudinbindningen, Arg₃-Pro₄, vilket leder till att funktionen hos trombinets aktiva säte återställs. Sålunda verkar bivalirudin initialt som en icke-kompetitiv trombinhämmare men övergår över tid till att bli en kompetitiv hämmare som gör det möjligt för initialt hämmade trombinmolekyler att interagera med andra koagulationssubstrat, och till koagulation när så krävs.

In vitro studier har visat att bivalirudin hämmar både lösligt (fritt) och koagelbundet trombin. Bivalirudin förblir aktivt och neutraliseras inte av produkter från trombocyternas frisättningsreaktion.

In vitro studier har också visat att bivalirudin förlänger den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT), trombintiden (TT) och protrombintiden (PT) hos normal human plasma på ett koncentrationsberoende sätt och att bivalirudin inte inducerar ett trombocytaggregationssvar mot serum från patienter med en anamnes på heparininducerat trombocytopeni- och trombocytt syndrom (HIT/HITTS).

Hos friska frivilliga och patienter uppvisar bivalirudin en dos- och koncentrationsberoende antikoagulationsaktivitet, vilket visar sig i en förlängning av ACT, aPTT, PT, INR och TT. Intravenös administrering av bivalirudin ger mätbar antikoagulation inom minuter.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av bivalirudin kan utvärderas med hjälp av mätningar av antikoagulationen, inklusive ACT. ACT-värdet korrelerar positivt till dosen och plasmakoncentrationen av administrerat bivalirudin. Data från 366 patienter tyder på att ACT förblir opåverkad av samtidig behandling med en GPIIb/IIIa-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har bivalirudin visats ge adekvat antikoagulation under PCI-ingrepp.

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

HORIZONS-studien var en prospektiv, tvåarmad, enkelblind, randomiserad multicenterstudie för att fastställa säkerhet och effekt av bivalirudin till patienter med STEMI som genomgår en primär PCI-strategi med stentimplantation med antingen en paklitaxelulerande stent med långsam frisättning (TAXUSTM) eller en i övrigt identisk metallstent utan beläggning (Express2TM). Totalt 3 602 patienter randomiserades till att få antingen bivalirudin (1 800 patienter) eller ofraktionerat heparin plus en GP IIb/IIIa-hämmare (1 802 patienter). Alla patienter fick acetylsalicylsyra och klopido­grel och dubbelt så många patienter (cirka 64 %) fick en startdos på 600 mg klopido­grel än en startdos på 300 mg klopido­grel. Cirka 66 % av patienterna förbehandlades med ofraktionerat heparin.

Bivalirudindosen som användes i HORIZONS var densamma som användes i REPLACE-2 (bolusdos på 0,75 mg/kg följt av en infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme). Totalt 92,9 % av de behandlade patienterna genomgick primär PCI som primär behandlingsstrategi.

Analysen och resultaten för HORIZONS-studien efter 30 dagar för hela populationen (ITT) presenteras i tabell 2. Resultaten efter 1 år överensstämde med resultaten efter 30 dagar.

Blödningsdefinitioner och resultat från HORIZONS-studien visas i tabell 6.

Tabell 2. Resultat från HORIZONS-studien efter 30 dagar (intent-to-treat-populationen)

Resultatmått	Bivalirudin (%)	Ofraktionerat heparin + GP IIb/IIIa-hämmare (%)	Relativ risk [95 % CI]	p-värde*
	N = 1 800	N = 1 802		
Kombinerat efter 30 dagar				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Större blödning ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Ischemiska komponenter				
Dödsfall oavsett orsak	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Ischemisk målkärlsrevaskularisering	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Stroke	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Superioritets-p-värde. ¹ MACE (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events) definierades som förekomsten av något av följande; dödsfall, reinfarkt, stroke eller ischemisk målkärlsrevaskularisering.

² Större blödning definierades med användning av ACUITY-blödningsskalan.

ACUITY-studien (patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt [UA/NSTEMI])

ACUITY-studien var en prospektiv, randomiserad, öppen studie av bivalirudin med eller utan GP IIb/IIIa hämmare (arm B respektive arm C) jämfört med ofraktionerat heparin eller enoxaparin med GP IIb/IIIa hämmare (arm A) i 13 819 patienter med högrisk AKS.

I ACUITY-studiens arm B och C var den rekommenderade dosen av bivalirudin en initial intravenös bolusdos på 0,1 mg/kg efter randomiseringen åtföljt av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,25 mg/kg/timme under angiografen, eller efter kliniskt behov.

Patienter som genomgick en PCI fick ytterligare en intravenös bolusdos på 0,5 mg/kg bivalirudin och hastigheten av den intravenösa infusionen ökades till 1,75 mg/kg/timme.

I ACUITY-studiens arm A gavs ofraktionerat heparin (UFH) eller enoxaparin enligt relevanta riktlinjer för behandling av AKS-patienter med instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt. Patienter i arm A och B randomiserades även till att få en GPIIb/IIIa hämmare antingen omedelbart vid randomiseringen ("up-front", före angiografin) eller i samband med PCI. Totalt 356 (7,7 %) av patienterna som randomiserades till arm C fick även en GPIIb/IIIa hämmare.

Högriskegenskaper bland patienterna i ACUITY populationen som krävde angiografi inom 72 timmar fördelades mellan de tre behandlingsarmarna. Cirka 77 % av patienterna hade återkommande ischemi, cirka 70 % hade dynamiska EKG-förändringar eller förhöjda kardiella biokemiska markörer, cirka 28 % hade diabetes och cirka 99 % av patienterna genomgick angiografi inom 72 timmar.

Efter angiografisk bedömning remitterades patienterna till antingen medicinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Ytterligare trombocythämmande behandling som användes i studien omfattade acetylsalicylsyra och klopido­grel.

Den primära analysen och resultaten i ACUITY efter 30 dagar och 1 år för hela (intent-to-treat) populationen och för de patienter som fick acetylsalicylsyra och klopido­grel enligt protokoll (före angiografi och före PCI) presenteras i tabell 3 och 4.

Tabell 3. ACUITY-studien; 30 dagars och 1-års skillnad i risk för kombinerat ischemiskt effektmått och de enskilda komponenterna för den totala intent-to-treat populationen

	Total population (intent-to-treat)				
	Arm A UFH/enox +GPIIb/IIIa hämmare (N=4 603) %	Arm B bival +GPIIb/IIIa hämmare (N=4 604) %	B – A Risk skillnad (95 % KI)	Arm C bival enbart (N=4 612) %	C – A Risk skillnad (95 % KI)
30 dagar					
Kombinerat ischemiskt effektmått	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Död	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Hjärtinfarkt	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Oplanerad revaskularisering	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 år					
Kombinerat ischemiskt effektmått	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Död	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Hjärtinfarkt	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Oplanerad revaskularisering	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabell 4. ACUITY-studien; 30 dagars och 1-års skillnad i risk för kombinerat ischemiskt effektmått och de enskilda komponenterna för patienter som fick acetylsalicylsyra och klopido­grel enligt protokoll*

	Patienter som fick acetylsalicylsyra & klopido­grel enligt protokoll*				
	Arm A UFH/enox +GPIIb/IIIa hämmare (N=2 842) %	Arm B bival +GPIIb/IIIa hämmare (N=2 924) %	B – A Risk skillnad (95% KI)	Arm C bival enbart (N=2 911) %	C – A Risk skillnad (95% KI)
30 dagar					
Kombinerat ischemiskt effektmått	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Död	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Hjärtinfarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Oplanerat revaskula- risering	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 år					
Kombinerat ischemiskt effektmått	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Död	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Hjärtinfarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Oplanerad revaskula- risering	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopido­grel pre-angiografi eller pre-PCI

30-dagarsresultat av blödningsförekomst enligt kriterierna i ACUITY-skalan respektive enligt TIMI-skalan för intent-to-treat-populationen presenteras i tabell 6. Incidensen av blödningsincidenter enligt både ACUITY-skalan och TIMI-skalan upp till dag 30 för per protokoll-populationen presenteras i tabell 7. Fördelen med bivalirudin jämfört med UHF/enoxaparin plus GP IIb/IIIa-hämmare i termer av blödningsincidenter observerades endast i gruppen som fick bivalirudin som monoterapi.

REPLACE-2-studien (patienter som genomgår PCI)

30-dagarsresultaten baserade på fyrdubbla och tredubbla resultatmått från en randomiserad, dubbelblind studie med över 6 000 patienter som genomgick PCI (REPLACE-2), visas i tabell 5. Blödningsdefinitioner och resultat från REPLACE-2 visas i tabell 6.

Tabell 5. REPLACE-2-studien: 30-dagarsresultat (intent-to-treat- och per protokoll-populationer)

Resultatmått	Intent-to-treat		Per protokoll	
	bivalirudin (N=2 994) %	heparin + GP IIb/IIIa- hämmare (N=3 008) %	bivalirudin (N=2 902) %	heparin + GP IIb/IIIa- hämmare (N=2 882) %
Fyrdubbelt kombinerat effektmått	9,2	10,0	9,2	10,0
Tredubbelt kombinerat effektmått*	7,6	7,1	7,8	7,1
Faktorer:				
Död	0,2	0,4	0,2	0,4
Hjärtinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Större blödning** (baserad på andra kriterier än TIMI – se avsnitt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Akut revaskularisering	1,2	1,4	1,2	1,3

* utesluter större blödning **p<0,001

Tabell 6. Frekvenser av större blödning i kliniska prövningar av bivalirudin med 30 dagars resultatmått för intent-to-treat-populationer

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/IIIa-hämmare (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa-hämmare (%)		
	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
Större blödning enligt protokollet	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Större (icke-CABG) blödning enligt TIMI	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparin användes som komparator enbart i ACUITY.

Tabell 7. ACUITY-studien; blödningsincidenter upp till dag 30 för patientpopulationen som fick acetylsalicylsyra och klopido­grel enligt protokollet*

	UFH/enox + GP IIb/IIIa-hämmare (N= 2 842) %	Bival + GP IIb/IIIa-hämmare (N=2 924) %	Enbart bival. (N=2 911) %
Större blödning enligt ACUITY-skalan	5,9	5,4	3,1
Större blödning enligt TIMI-skalan	1,9	1,9	0,8

*klopido­grel före angiografi eller före PCI

Blödningsdefinitioner

REPLACE-2: större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning, blodförlust som ledde till en transfusion av minst två enheter helblod eller packade röda blodceller, eller blödning som ledde till ett hemoglobinfall på mer än 3 g/dl, eller ett hemoglobinfall på mer än 4 g/dl (eller 12 % av hematokrit) utan identifierad blödningskälla.

ACUITY: större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell, retroperitoneal, intraokulär, blödning vid insticksstället som kräver radiologisk eller kirurgisk åtgärd, hematoma vid punktionsstället ≥ 5 cm i diameter, minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 4 g/dl utan identifierad blödningskälla, minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 3 g/dl med identifierad blödningskälla, re-operation p.g.a. blödning, transfusion med någon blodprodukt. Större blödning i HORIZONS-studien definierades också med ACUITY-skalan. TIMI: större blödning definierades som intrakraniell blödning eller minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 5 g/dl.

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) och heparininducerad trombocytopeni-trombosyndrom (HIT/HITTS)

Kliniska studier av ett mindre antal patienter har gett begränsad information om användningen av Angiox hos patienter med HIT/HITTS.

Pediatrik population

I den kliniska studien TMC-BIV-07-01 var den farmakodynamiska responsen som mättes genom ACT konsekvent med studier på vuxna. ACT ökade hos alla patienter – från nyfödda till äldre barn samt vuxna – med ökande bivalirudinkoncentrationer. ACT jämfört med koncentrationsdata tyder på en trend för en lägre koncentration-responskurva för vuxna jämfört med äldre barn (6 år till < 16 år) och yngre barn (2 år till < 6 år), och för äldre barn jämfört med spädbarn (31 dagar till < 24 månader) och nyfödda (från födseln till 30 dagar). Farmakodynamiska modeller indikerade att denna effekt beror på en högre ACT vid utgångsläget hos nyfödda och spädbarn än hos äldre barn. De maximala ACT-värdena för alla grupper (vuxna och alla pediatrika grupper) närmar sig emellertid varandra vid en liknande nivå nära en ACT på 400 sekunder. Den kliniska nyttan av ACT hos nyfödda och barn ska övervägas med försiktighet med hänsyn till deras hematologiska utvecklingsstadium.

Trombotiska händelser (9/110, 8,2 %) och större blödningar (2/110, 1,8 %) observerades i studien. Andra frekvent rapporterade biverkningar var minskad fotpuls, blödning vid kateterstället, onormal puls och illamående (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % respektive 5,5 %). Fem patienter hade ett lägsta antal trombocyter efter utgångsläget på < 150 000 celler/mm³, vilket representerar en ≥ 50 % minskning av trombocyter från utgångsläget. Alla fem händelser var associerade med ytterligare hjärtbehandlingar där heparin-antikoagulation (n=3) användes eller med infektioner (n=2). En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys av populationen och en Bedömningsmodell för Exponeringar och Biverkningar om baseras på data från den här studien fastställde att användning av vuxendoser med plasmanivåer liknande de som uppnås hos vuxna associerades med lägre nivåer av trombotiska händelser utan påverkan på blödningar hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bivalirudins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats och funnits vara linjära hos patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI) och patienter med AKS.

Absorption

Biotillgängligheten av bivalirudin för intravenös användning är fullständig och omedelbar. Bivalirudins genomsnittliga koncentration vid steady-state efter en konstant intravenös infusion om 2,5 mg/kg/timme är 12,4 mikrog/ml.

Distribution

Bivalirudin distribueras snabbt mellan plasma och extracellulär vätska. Distributionens steady state-volym är 0,1 l/kg. Bivalirudin binder inte till plasmaproteiner (förutom trombin) eller till röda blodkroppar.

Metabolism

I egenskap av peptid förväntas bivalirudin genomgå katabolism till de ingående aminosyrorerna med efterföljande recirkulering i kroppen. Bivalirudin metaboliseras av proteaser, inklusive trombin. Den primära metaboliten som är en följd av klyvningen av Arg₃-Pro₄-bindningen i N-terminalsekvensen av trombin är inte aktiv på grund av förlust av affinitet till trombinets katalytiska bindningsställe. Cirka 20 % av bivalirudinet utsöndras oförändrat i urinen.

Eliminering

Tidskoncentrationsprofilen efter intravenös administrering är väl beskriven i en två-kompartiment-modell. Eliminering följer en första ordningens kinetik med en slutlig halveringstid på 25 ± 12 minuter hos patienter med normal njurfunktion. Motsvarande clearance är cirka $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Leverinsufficiens

Bivalirudins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion men förväntas inte påverkas, eftersom bivalirudin inte metaboliseras av leverenzymmer, som till exempel cytokrom P-450-isozymer.

Njurinsufficiens

Bivalirudins systemiska clearance minskar med den glomerulära filtreringshastigheten (GFR). Bivalirudins clearance är ungefär densamma hos patienter med normal njurfunktion som hos dem med lätt nedsatt njurfunktion. Clearance minskar med cirka 20 % hos patienter med måttlig eller svår nedsatt njurfunktion och med 80 % hos dialysberoende patienter (tabell 8).

Tabell 8. Farmakokinetiska parametrar för bivalirudin hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion.

Njurfunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halveringstid (minuter)
Normal njurfunktion (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Lätt nedsatt njurfunktion (60–89 ml/min)	3,4	22
Måttligt nedsatt njurfunktion (30–59 ml/min)	2,7	34
Svårt nedsatt njurfunktion (10–29 ml/min)	2,8	57
Dialysberoende patienter (som ej får dialys)	1,0	3,5 timmar

Äldre

Farmakokinetiken har utvärderats hos äldre patienter som en del av en renal farmakokinetikstudie. Dosjusteringar för denna åldersgrupp ska baseras på njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Kön

Det föreligger inga könsskillnader i bivalirudins farmakokinetik.

Pediatrik population

I en klinisk prövning med 110 pediatrika patienter (nyfödda till < 16 år) som genomgick perkutana intravaskulära behandlingar, utvärderades säkerhetsprofilen och den farmakokinetiska och farmakodynamiska profilen av bivalirudin [TMC-BIV-07-01]. Den godkända viktbaserade intravenösa bolusdosen för vuxna på 0,75 mg/kg följt av en infusion på 1,75 mg/kg/timme studerades och farmakokinetisk/farmakodynamisk analys fann en respons som liknar den för vuxna, även om viktnormaliserad clearance (ml/min/kg) av bivalirudin var högre hos nyfödda än hos äldre barn och minskade i takt med ökad ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data visar inga särskilda risker för människor baserat på gängse säkerhetsstudier, farmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet eller reproduktionstoxicitet.

Toxicitet hos djur vid upprepad eller kontinuerlig exponering (1 dag till 4 veckor vid exponeringsnivåer på upp till 10 gånger den kliniska plasmakoncentrationen vid steady state) begränsades till förstärkta farmakologiska effekter. En jämförelse av studierna med engångsdoser och upprepade doser visade att toxicitet främst kunde hänföras till exponeringens duration. Alla oönskade effekter, primära och sekundära, till följd av förstärkt farmakologisk aktivitet var reversibla. Biverkningar p.g.a. förlängd fysiologisk stress som svar på ett icke-homeostatiskt koagulationstillstånd kunde inte ses efter en kort exponering som var jämförbar med den vid klinisk användning, även vid mycket högre doser.

Bivalirudin är avsett för kortvarig administrering och därför finns det inte några data att tillgå avseende bivalirudins karcinogena potential vid långtidsanvändning. Bivalirudin var emellertid inte mutagen eller klastogen i standardanalyser för sådana effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumhydroxidlösning 2 % (för justering av pH).

6.2 Inkompatibiliteter

Följande läkemedel bör inte administreras i samma intravenösa kateter som bivalirudin, eftersom de ger upphov till dim- och mikropartikelbildning, eller kraftiga utfällningar: alteplas, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, proklorperazinedisylat, reteplas, streptokinas och vankomycinhydroklorid.

Följande sex läkemedel visar inkompatibiliteter i doskoncentration med bivalirudin. Tabell 9 är en sammanställning av kända kompatibla och inkompatibla koncentrationer av dessa föreningar . Läkemedlen som är inkompatibla med bivalirudin vid högre koncentrationer är: dobutaminhydroklorid, famotodin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam och prometazin HCl.

Tabell 9. Läkemedel med inkompatibla doskoncentrationer gentemot bivalirudin.

Läkemedel med inkompatibla doskoncentrationer	Kompatibla koncentrationer	Inkompatibla koncentrationer
Dobutaminhydroklorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollaktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolhydroklorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazinhydroklorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Hållbarhet

4 år

Färdigberett koncentrat: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 2–8 °C. Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25 °C. Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och lagringsförhållanden användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, om inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Angiox tillhandahålls som ett frystorkat pulver i 10 ml injektionsflaska av typ 1 glas för engångsbruk försluten med en butylgummipropp och förseglad med en veckad aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning

Aseptiska förhållanden ska iakttas vid beredning och administrering av Angiox.

Tillsätt 5 ml sterilt vatten för injektionsvätska till en injektionsflaska av Angiox och snurra varsamt tills allt löst sig och lösningen är klar.

Dra upp 5 ml från injektionsflaskan och späd ytterligare i en total volym om 50 ml med 5 % glukoslösning för injektion eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion för att erhålla en slutlig koncentration om 5 mg/ml bivalirudin.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning. Lösningar som innehåller partiklar ska inte användas.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen ska vara en klar till lätt opalescent, färglös till lätt gul lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/289/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.09.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 23.06.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

För att säkerställa en korrekt användning av Angiox och för att undvika medicineringsfel ska innehavaren av godkännandet för försäljning se till att alla förskrivare som väntas förskriva/använda Angiox får utbildning om dosering och administrering. I utbildningsmaterialet ingår en bildspelspresentation ("slide-deck"), doseringskort så som beskrivs i riskhanteringsplanen och en kopia av produktresumén. Utbildningsmaterialet kommer att användas i samtliga medlemsstater för både inledande utbildning och repetitionsutbildning i händelse av rapporter om enbart bolusdosering utan påföljande infusion.

Bildspelet kommer att innehålla följande nyckelinformation:

- Godkänd dos till patienter som genomgår perkutan koronar intervention (PCI): Den licensierade och godkända doseringsregimen för Angiox är en intravenös (iv) bolusinjektion på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg/timme under åtminstone så lång tid som PCI-ingreppet pågår.

- Angiox ska administreras som en bolusdos omedelbart följt av en intravenös infusion, även om ett kortvarigt PCI-ingrepp planeras. Det får inte användas utan spädning.
- För patienter som genomgår PCI MÅSTE bivalirudin administreras initialt som en intravenös bolusdos omedelbart följt av en infusion. Denna doseringsregim krävs för att uppnå och upprätthålla den plasmakoncentration som krävs för effektivt skydd mot ischemi under PCI. Om man underlåter att initiera en infusion efter Angiox-bolusdosen uppstår inom några minuter – baserat på den korta halveringstiden för bivalirudin (25 minuter) – en plasmakoncentration som understiger den erforderliga nivån.
- I ImproveR-registret observerades bolusdosering (utan infusion) i klinisk praktik inom EU. Detta doseringsmönster associerades med ett ökat antal ischemiska händelser hos ineliggande patienter (MACE). Säkerheten och effektiviteten för en bolus utan påföljande infusionsdos av Angiox har inte utvärderats och rekommenderas inte även om ett kortvarigt PCI-ingrepp planeras.
- Angiox är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 30 ml/min.) och dialysberoende patienter.
- För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min.) ska infusionshastigheten sänkas till 1,4 mg/kg/timme. Bolusdosen ska vara densamma, 0,75 mg/kg (eller 0,5 mg/kg till patienter som går vidare till PCI efter att ha fått bivalirudin före katetriseringslaboratoriet [UA/NSTEMI]).

Doseringskortet kommer att innehålla följande nyckelinformation:

- Angiox ska administreras som en bolusdos omedelbart följt av en intravenös infusion, även om ett kortvarigt PCI-ingrepp är planerat.
- Använd inte bivalirudin utan att späda det först.
- Information i tabellform om dosering av patienten enligt kroppsvikt.
- Angiox är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 30 ml/min.) och dialysberoende patienter.
- För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min.) ska infusionshastigheten sänkas till 1,4 mg/kg/timme. Bolusdosen ska vara densamma, 0,75 mg/kg, eller 0,5 mg/kg till patienter som går vidare till PCI efter att ha fått bivalirudin före katetriseringslaboratoriet (UA/NSTEMI).
- Kortfattad information om anvisningar för beredning och administrering.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillsammans med de nationella tillsynsmyndigheterna i respektive medlemsstat komma överens om doseringskortet tillsammans med en kommunikationsplan före distribuering i medlemsstaten.

Användningen av Angiox-doseringskortet rekommenderas som en snabbguide. Läkare rekommenderas att referera till produktresumén för Angiox för fullständig doseringsinformation.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN ELLER, DÄR SÅDAN SAKNAS, DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (förpackning om 10 flaskor)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
bivalirudin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 250 mg bivalirudin.
1 ml färdigberett koncentrat innehåller 50 mg bivalirudin.
Efter spädning innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumhydroxid 2 %.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberett koncentrat: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/289/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INNERFÖRPACKNINGAR**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Angiox 250 mg pulver till koncentrat
bivalirudin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning bivalirudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Angiox är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Angiox
3. Hur du använder Angiox
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Angiox ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Angiox är och vad det används för

Angiox innehåller ämnet bivalirudin, som är ett medel mot trombos. Medel mot trombos är läkemedel som förhindrar bildandet av blodproppar (trombos).

Angiox används till patienter

- med bröstsmärtor pga. hjärtsjukdom (akut koronarsyndrom – AKS)
- som genomgår ett kirurgiskt ingrepp för att behandla förträngda blodkärl (kärlkirurgi och/eller perkutan koronar intervention – PCI).

2. Vad du behöver veta innan du använder Angiox

Använd inte Angiox

- om du är allergisk mot bivalirudin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller hirudiner (andra blodförtunnande läkemedel).
- om du har, eller nyligen har haft, blödningar från mage, tarm, urinblåsa eller andra organ, till exempel om du har sett onormalt blod i avföring eller urin (med undantag för menstruationsblödning).
- om du har, eller har haft, problem med blodkoagulationen (lågt antal blodplättar).
- om du har kraftigt förhöjt blodtryck.
- om du har en infektion i hjärtat.
- om du har allvarliga njurproblem eller om du behöver njurdialys.

Tala med din läkare om du är osäker på detta.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Angiox.

- om blödning uppstår (om detta inträffar, kommer behandlingen med Angiox att avbrytas). Din läkare kommer att kontrollera dig under hela behandlingstiden för att upptäcka eventuella tecken på blödning.
- om du tidigare har behandlats med läkemedel som liknar Angiox (t.ex. lepirudin).
- innan injektionen eller infusionen påbörjas, kommer din läkare att informera dig om tecken på allergisk reaktion. En sådan reaktion är mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter).
- om du får strålbehandling i det blodkärl som försörjer hjärtat med blod (ett ingrepp som kallas beta- eller gamma-brachyterapi).

Om du har behandlats med Angiox efter en kardiell händelse ska du stanna på sjukhuset i minst 24 timmar. Där ska du övervakas för symtom eller tecken som påminner dig om de symtom du upplevde vid den kardiella händelsen som resulterade i att du blev inlagd på sjukhus.

Användning för barn och ungdomar

- om du är barn (under 18 år) är detta läkemedel inte lämpligt för dig.

Andra läkemedel och Angiox:

Tala om för läkare

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
- om du tar blodförtunnande medel eller läkemedel som förhindrar blodproppar (antikoagulationsmedel eller antitrombosmedel, t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, acetylsalicylsyra, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Dessa läkemedel kan öka risken för biverkningar som t.ex. blödningar när de ges samtidigt med Angiox. Resultatet från blodprov som tas vid Warfarin-behandling (INR-test) kan påverkas av Angiox.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Angiox ska inte användas vid en graviditet om det inte är mycket viktigt att du får det. Din läkare kommer att avgöra om behandlingen är lämplig för dig eller inte. Om du ammar kommer din läkare att avgöra om du ska få Angiox.

Körförmåga och användning av maskiner

Effekten av detta läkemedel är kortvarig. Angiox ges bara till patienter på sjukhus. Det är därför osannolikt att din förmåga att köra bil eller använda maskiner påverkas.

Angiox innehåller natrium

Angiox innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska och kan därför anses vara "natriumfri".

3. Hur du använder Angiox

Din behandling med Angiox kommer att skötas av en läkare. Läkaren avgör hur mycket Angiox du får, och gör iordning medicinen.

Dosen som ges beror på din kroppsvikt och vilken typ av behandling du får.

Dosering

För patienter med akut koronarsyndrom (AKS) som behandlas medicinskt är den rekommenderade startdosen:

- 0,1 mg/kg kroppsvikt som en intravenös injektion som åtföljs av en infusion ("dropp") i en ven med 0,25 mg/kg kroppsvikt per timme i upp till 72 timmar. Om du **därefter** behöver genomgå en perkutan koronar interventionsbehandling kommer dosen att ökas till:
- 0,5 mg/kg kroppsvikt som intravenös injektion, åtföljt av en infusion i en ven på 1,75 mg/kg kroppsvikt per timme under den tid PCI varar.
- När denna behandling avslutats kan du få återgå till en infusion på **0,25 mg/kg** kroppsvikt per timme i upp till ytterligare 4 till 12 timmar.

Om du behöver genomgå en bypassoperation i hjärtats kranskärl, kommer behandlingen med bivalirudin antingen att avbrytas en timme före operationen eller så ges ytterligare en dos om 0,5 mg/kg kroppsvikt som injektion följt av infusion av 1,75 mg/kg kroppsvikt per timme under den tid operationen varar.

För patienter som startar med percutan koronar interventionsbehandling (PCI) är den rekommenderade dosen:

- **0,75 mg/kg** kroppsvikt som en intravenös injektion som omedelbart åtföljs av en infusion (dropp) i en ven på **1,75 mg/kg** kroppsvikt per timme i minst den tid PCI varar. Den intravenösa infusionen kan fortsätta med den här dosen i upp till 4 timmar efter PCI och för STEMI-patienter (patienter med allvarlig hjärtattack) ska den fortsätta med den här dosen i upp till 4 timmar. Infusionen kan följas av en infusion med en lägre dos på 0,25 mg/kg kroppsvikt i ytterligare 4 till 12 timmar.

Om du har njurproblem kan dosen Angiox behöva minskas.

Hos äldre personer kan det hända att dosen behöver minskas om njurfunktionen är nedsatt.

Läkaren bestämmer hur länge du ska behandlas.

Angiox ges genom en injektion som följs av en infusion (dropp) i en ven (aldrig i en muskel). Detta utförs och övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med hjärtsjukdomar.

Om du har fått för stor mängd av Angiox

Din läkare kommer att vidta lämplig åtgärd, inklusive avsluta behandlingen med läkemedlet och övervaka dig noggrant för tecken på skadliga effekter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du får någon av följande biverkningar (som kan vara allvarliga):

- **medan du är på sjukhus: tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska**
- **efter att du lämnat sjukhuset: kontakta omedelbart din läkare eller ta dig genast till akutavdelningen på närmaste sjukhus**

Den vanligaste (förekommer hos färre än 1 av 10 användare), allvarligaste biverkningen vid behandling med Angiox är större blödningar som kan uppkomma inuti kroppen (t.ex. mage, matsmältningsapparaten (inklusive blod i kräkningar eller i avföring), buk, lungor, ljumske, urinblåsa, hjärta, ögon, öra, näsa eller hjärna). De kan i **sällsynta fall** resultera i stroke eller vara dödliga. Svullen ljumske eller arm, eller smärta i ljumske eller arm, ryggont, blåmärken, huvudvärk, blod i upphostningar, rosa eller röd urin, svettning, känsla av svimfärdighet, illamående eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan vara tecken på en inre blödning. Det är mer sannolikt att blödning uppkommer när Angiox används i kombination med andra antikoagulationsmedel eller antitrombosmedel (se avsnitt 2 "Intag av andra läkemedel").

- Blödning och blåmärke vid injektionsstället (efter PCI) som kan vara smärtsam. I sällsynta fall kan kirurgi behövas för att laga blodkärlet i ljumsken (fistel, pseudoaneurysm) (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare). En mindre vanlig biverkning (förekommer hos färre än 1 av 100 användare) är lågt antal blodplättar, vilket kan förvärra eventuella blödningar. Blödning i tandköttet (mindre vanligt, förekommer hos färre än 1 av 100 användare) är vanligtvis inte allvarligt.
- Allergiska reaktioner är mindre vanligt (förekommer hos färre än 1 av 100 användare) och är vanligtvis inte allvarliga men kan i vissa fall bli allvarliga och i sällsynta fall dödliga på grund av lågt blodtryck (chock). De kan börja med begränsade symtom som klåda, rodnad, utslag eller små knottor på huden. Ibland kan reaktionerna bli allvarligare med klåda i svalget, trångghetskänsla i svalget, svullen tunga, svullet ansikte eller svullna ögon eller läppar, pipande andning, svårigheter att andas eller att andas ut (väsende andning).
- Trombos (blodpropp) är en mindre vanlig biverkning (förekommer hos färre än 1 av 100 användare) som kan leda till allvarliga eller dödliga komplikationer som hjärtattack. Trombos omfattar artärtrombos (blodpropp i hjärtats artärer eller i en stent som känns som en hjärtattack och som även kan vara dödlig) och/eller trombos i katetern, varav båda är sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare).

Om du får någon av följande biverkningar (som kan vara mindre allvarliga):

- **medan du är på sjukhus: tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska**
- **efter att du lämnat sjukhuset: ta först kontakt med din läkare. Om du inte kan få tag i din läkare ska du genast ta dig till akutavdelningen på närmaste sjukhus**

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):

- Mindre blödning

Vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 användare):

- Blodbrist (lågt antal blodkroppar)
- Hematom (blåmärken)

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 användare):
illamående och/eller kräkningar

Sällsynta biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare):

- INR-test (resultat från blodprov som tas vid warfarin-behandling) ökade (se avsnitt 2, Andra läkemedel och Angiox)
- Kärklamp eller bröstsmärtor
- Långsamma hjärtslag
- Snabba hjärtslag
- Andnöd
- Reperfusionsskada (inget eller långsamt återflöde): försämrat flöde i hjärtats artärer när de har öppnats på nytt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via: det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Angiox ska förvaras

Eftersom Angiox är ett läkemedel som endast administreras på sjukhus ansvarar sjukvårdspersonalen för förvaringen av Angiox.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och asken efter ”EXP”. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad.

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberett koncentrat: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Lösningen ska vara en klar eller svagt opalescent, färglös till svagt gul lösning. Läkaren kommer att inspektera lösningen och kassera den om den innehåller partiklar eller är missfärgad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bivalirudin.
- Varje flaska innehåller 250 mg bivalirudin.
- 1 ml färdigberett koncentrat (5 ml vatten för injektioner tillsatt i injektionsflaskan för att lösa upp pulvret) innehåller 50 mg bivalirudin.
- Efter ytterligare spädning (blanda 5 ml av den utspädda lösningen i infusionspåsen [total volym på 50 ml] med glukoslösning eller natriumkloridlösning) innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol och natriumhydroxid 2 % (för justering av pH).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Angiox är ett pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat). Angiox är ett vitt till benvitt pulver i en glasflaska. Angiox tillhandahålls i askar innehållande 10 flaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd

Τηλ: +357-22677710

Sverige

The Medicines Company UK Ltd

Tfn : +46 (0) 20100527

eller +46 (0) 859366368

E-post : medical.information@themedco.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd

Tāl. +371 80004842

vai +371 67859709

E-pasts: medical.information@themedco.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd

Tel : +44 (0)800 587 4149

or +44 (0)203 684 6344

Email : medical.information@themedco.com

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande information är endast avsedd för sjukvårdspersonal:

Sjukvårdspersonal ska läsa produktresumén för fullständig forskrivningsinformation.

Angiox är indicerat som antikoagulant till vuxna patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI), inklusive patienter med ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär PCI.

Angiox är även indicerat för behandling av vuxna patienter med instabil angina/icke-ST höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) som ska genomgå brådskande eller tidig intervention.

Angiox ska administreras tillsammans med acetylsalicylsyra och klopido­grel.

Instruktioner för beredning

Aseptiska förhållanden ska iaktas vid beredning och administrering av Angiox.

Tillsätt 5 ml sterilt vatten för injektionsvätska till en injektionsflaska av Angiox och snurra varsamt tills allt löst sig och lösningen är klar.

Dra upp 5 ml från injektionsflaskan och späd ytterligare i en total volym om 50 ml med 5 % glukoslösning för injektion eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion för att erhålla en slutlig koncentration om 5 mg/ml bivalirudin.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning. Lösningar som innehåller partiklar ska inte användas.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen ska vara en klar till lätt opalescent, färglös till lätt gul lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Inkompatibiliteter

Följande läkemedel bör inte administreras i samma intravenösa kateter som bivalirudin, eftersom de ger upphov till dim- och mikropartikelbildning, eller kraftiga utfällningar: alteplas,

amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, proklorperazinedisylat, reteplas, streptokinas och vankomycinhydroklorid.

Följande sex läkemedel visar inkompatibiliteter i doskoncentration med bivalirudin. I avsnitt 6.2 finns en sammanställning av kända kompatibla och inkompatibla koncentrationer av dessa föreningar. Läkemedlen som är inkompatibla med bivalirudin vid högre koncentrationer är: dobutaminhydroklorid, famotodin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam och prometazin HCl.

Kontraindikationer

Angiox är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, eller mot hirudiner
- aktiv blödning eller ökad blödningsrisk på grund av hemostasrubbningar och/eller irreversibla koagulationsrubbningar
- svår okontrollerad hypertoni
- subakut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och dialysberoende patienter.
(se avsnitt 4.3 i produktresumén).

Dosering

Patienter som genomgår PCI, inklusive patienter med ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär PCI

Den rekommenderade dosen bivalirudin för patienter som genomgår PCI är en intravenös bolusdos på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme under hela ingreppets längd som minst. Infusionen på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme kan fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI och med en reducerad dos på 0,25 mg/kg kroppsvikt/timme i ytterligare 4–12 timmar när det är kliniskt befogat. Hos STEMI-patienter ska infusionen på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI och fortsätta med en reducerad dos på 0,25 mg/kg/timme i ytterligare 4–12 timmar när det är kliniskt befogat (se avsnitt 4.4).

Patienter ska monitoreras noga efter primär PCI avseende tecken och symtom på myokardischemi.

Patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Rekommenderad startdos av bivalirudin till medicinskt behandlade patienter med akut koronart syndrom (AKS) är en intravenös bolusdos på 0,1 mg/kg åtföljt av en infusion på 0,25 mg/kg/timme. De patienter som avses behandlas medicinskt kan fortsätta infusionen av 0,25 mg/kg/timme i upp till 72 timmar.

Om den medicinskt behandlade patienten går vidare till PCI administreras ytterligare en bolus på 0,5 mg/kg av bivalirudin innan åtgärden genomförs och infusionen ökas till 1,75 mg/kg/timme under hela ingreppets längd.

Efter PCI-ingreppet kan infusion fortsätta med den lägre dosen 0,25 mg/kg/timme under 4–12 timmar om kliniskt behov föreligger.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) utan hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa infusionen av bivalirudin fram till operationen. Omedelbart före operationen administreras en bolusdos på 0,5 mg/kg åtföljt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg/timme under hela operationen.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) med hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa infusionen av bivalirudin fram till 1 timme före operationen. Då avbryts infusionen och patienten behandlas med ofraktionerat heparin (UFH).

För att säkerställa lämplig administrering av bivalirudin ska det fullständigt upplösta, färdigberedda koncentratet och den spädda lösningen blandas noga före administrering (se avsnitt 6.6). Bolusdosen ska administreras snabbt intravenöst för att säkerställa att patienten får hela bolusdosen före ingreppet.

Intravenösa infusionsslangar ska förberedas med bivalirudin för att säkerställa kontinuerlig läkemedelsinfusion efter bolustillförsel.

Infusionsdosen ska initieras omedelbart efter att bolusdosen har administrerats för att säkerställa tillförsel till patienten före ingreppet, och ska fortgå oavbrutet under tiden ingreppet pågår. Säkerhet och effekt av en bolusdos bivalirudin utan påföljande infusion har inte studerats och rekommenderas inte även om en kort PCI planeras.

En ökning av den aktiverade koagulationstiden (ACT) kan användas som en indikation på att en patient har fått bivalirudin.

Nedsatt njurfunktion

Angiox är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) och även till dialysberoende patienter (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens ska AKS-dosen ($0,1 \text{ mg/kg bolus} / 0,25 \text{ mg/kg/timme infusion}$) ej justeras.

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min}$) som genomgår PCI (oavsett om de behandlas med bivalirudin för AKS eller inte) ska erhålla en lägre infusionshastighet på $1,4 \text{ mg/kg/timme}$. Bolusdosen ska vara densamma som beskrivs vid doseringen ovan för AKS eller PCI.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

(Fullständig information om dosering finns i avsnitt 4.2 i produktresumén.)

Hållbarhet

4 år

Färdigberett koncentrat: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid $2\text{--}8^\circ\text{C}$. Förvaras i kylskåp ($2^\circ\text{C}\text{--}8^\circ\text{C}$). Får ej frysas.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25°C . Förvaras vid högst 25°C . Får ej frysas.