

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Angiox 250 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 250 mg бивалирудин (*bivalirudin*).

След разтваряне 1 ml съдържа 50 mg бивалирудин.

След разреждане 1 ml съдържа 5 mg бивалирудин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Angiox е показан посочен като антикоагулант при възрастни пациенти, на които се извършва перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), включително пациенти със стенокардия/миокарден инфаркт с ST-елевация (STEMI), на които се извършва първична ПКИ.

Angiox е показан посочен и за лечение на възрастни пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI), планирани за спешна или скорошна интервенция.

Angiox трябва да се прилага с аспирин или клопидогрел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Angiox трябва да се прилага от лекар с опит в интензивното лечение на остри коронарни заболявания или в коронарните интервенции.

Дозиране

Пациенти, на които се извършва ПКИ, включително първична ПКИ

Препоръчаната доза Angiox при пациенти, подложени на ПКИ, е интравенозен болус 0,75 mg/kg телесно тегло, последван незабавно от интравенозна инфузия със скорост 1,75 mg/kg телесно тегло/час, поне докато трае процедурата. Инфузията може да се продължи до 4 часа след ПКИ според клиничните нужди. След прекратяването на инфузията с 1,75 mg/kg/h може да се продължи с намалена дозировка за инфузия от 0,25 mg/kg/час в течение на 4-12 часа, ако е клинично необходимо.

Пациентите следва да се наблюдават внимателно след първична ПКИ за признаци и симптоми, съвместими с исхемия на миокарда.

Пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI)

Препоръчаната начална доза Angiox при пациенти с ОКС е интравенозен болус 0,1 mg/kg, последван от инфузия на 0,25 mg/kg/h. При пациенти, които ще бъдат под медицински контрол, инфузията на 0,25 mg/kg/h може да продължи до 72 часа.

Ако пациентът премине към ПКИ преди процедурата, трябва да бъде приложен допълнителен болус 0,5 mg/kg бивалирудин и инфузията трябва да бъде увеличена до 1,75 mg/kg/h, докато трае процедурата. След ПКИ инфузията, при намалена доза 0,25 mg/kg/h, може да бъде продължена за 4 до 12 часа, ако е клинично необходимо.

При пациенти, на които се прави коронарен артериален байпас (CABG) без екстракорпорална циркулация, интравенозната (IV) инфузия на бивалирудин трябва да продължи, докато трае операцията. Точно преди оперативната интервенция трябва да се приложи болус 0,5 mg/kg, последван от инфузия на 1,75 mg/kg/h, докато трае операцията.

При пациенти, на които се прави коронарен артериален байпас (CABG) с екстракорпорална циркулация, интравенозната инфузия на бивалирудин трябва да продължи до 1 час преди операцията, след което инфузията трябва да бъде прекъсната и на пациента да се приложи нефракциониран хепарин (UFH).

Безопасността и ефикасността на единична болус доза Angiox не е оценена, поради което не се препоръчва, дори ако се планира кратка ПКИ процедура.

Активираното време на съсирване (ACT) може да се използва за оценяване на активността на бивалирудин.

С цел намаляване на вероятността от ниски стойности на ACT, разтвореният и разреден продукт трябва да бъде добре смесен преди приложение и болус дозата да се приложи чрез бърза интравенозна инжекция.

Стойностите на ACT 5 минути след болус бивалирудин са средно между 365 ± 100 секунди. Ако след 5 минути ACT е по-малко от 225 секунди, трябва да се приложи втора болус доза от 0,3 mg/kg.

Когато стойността на ACT е над 225 секунди, не се налага допълнително проследяване на състоянието, ако инфузионната доза от 1,75 mg/kg е приложена правилно.

Артериалното дезиле може да се извади 2 часа след приключване на вливането на бивалирудин без последващо проследяване на ACT.

Бъбречна недостатъчност

Angiox е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 ml/min) и при пациенти, зависими от диализа (вж. точка 4.3).

Дозата при ОКС (0,1 mg/kg болус/0,25 mg/kg/h инфузия) не трябва да се адаптира при пациенти със слаба или средна по тежест бъбречна недостатъчност.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR 30–59 ml/min), подложени на ПКИ (независимо дали са лекувани с бивалирудин за ОКС или не), скоростта на инфузията трябва да е по-малка – 1,4 mg/kg/h. Болус дозата не трябва да се отличава от дозировката, описана под ОКС или ПКИ по-горе.

По време на ПКИ се препоръчва мониторинг на показателите за време на съсирване на кръвта като ACT при пациенти с бъбречна недостатъчност.

АСТ трябва да се провери 5 минути след прилагане на болус дозата. Ако АСТ е по-малко от 225 секунди, трябва да се приложи втора болус доза от 0,3 mg/kg и АСТ да се провери отново 5 минути след прилагането на втората болус доза.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата. Фармакокинетичните проучвания сочат, че чернодробният метаболизъм на бивалирудин е ограничен, поради което безопасността и ефикасността на бивалирудин не са специално проучени при пациенти с чернодробно увреждане.

Възрастни пациенти

Трябва да се прилага внимателно, поради намаляване на бъбречната функция с възрастта.

Деца и юноши

Angiox няма съответни показания за употреба при деца под 18 години.

Употреба при друго лечение с антикоагуланти

При пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ, стандартното предболнично допълнително лечение следва да включва клопидогрел и може да включва ранно прилагане на UFH (вж. точка 5.1).

Пациентите могат да започнат с Angiox 30 минути след прекратяване на интравенозно поставяния нефракциониран хепарин, или 8 часа след прекратяване на поставяния подкожно хепарин с ниско молекулно тегло.

Angiox може да се използва във връзка с GP IIb/IIIa инхибитор. Вижте точка 5.1 за повече информация относно употребата на бивалирудин със или без GP IIb/IIIa инхибитор.

Методи на приложение

Angiox е предназначен за интравенозна (IV) употреба.

Angiox трябва да бъде първоначално приготвен за даване на разтвор от 50 mg/ml бивалирудин. Пригответият материал трябва да бъде разреден допълнително до общ обем от 50 mg/ml за даване на разтвор от 5 mg/ml бивалирудин.

Преди приложение, пригответият и разреденият продукти трябва да се смесят добре.

За пълните инструкции относно методите на приложение, вижте точка 6.6.

Angiox се прилага в режим на база тегло, състоящ се от първоначален болус (чрез бързо IV приложение), последван от IV инфузия.

4.3 Противопоказания

Angiox е противопоказан при пациенти с:

- установена свръхчувствителност към бивалирудин или към някое от помощните вещества в продукта, или към хирудини
- активно кървене или с увеличен риск от кървене поради нарушения на хемостазата и/или необратими коагулационни нарушения
- тежка неконтролирана хипертония
- подостър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и при зависими от диализа пациенти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Angiox не е предназначен за интрамускулно приложение. Да не се прилага интрамускулно.

Кръвоизлив

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за симптоми и признаци на кръвене по време на лечението, особено ако бивалирудин се комбинира с друг антикоагулант (вж. точка 4.5). Независимо че в повечето случаи кръвенето, асоциирано с бивалирудин, се наблюдава на мястото на пунктиране на артерията при пациенти, на които се извършва ПКИ, кръвоизлив може да се получи на всяко място по време на лечението. Необяснено спадане на хематокрита, хемоглобина или кръвното налягане може да сочи за кръвоизлив. Лечението трябва да бъде прекратено, ако се наблюдава кръвоизлив или има съмнения за такъв.

Няма известен антидот на бивалирудин, но ефектът му намалява бързо ($T_{1/2}$ е 35 до 40 минути).

Едновременно прилагане с тромбоцитни инхибитори или антикоагуланти

Може да се очаква увеличение на риска от кръвоизлив при прилагане едновременно с антикоагуланти (вж. точка 4.5). Когато бивалирудин се прилага в комбинация с тромбоцитен инхибитор или антикоагулант, трябва редовно да се следят клиничните и биологичните параметри на хемостазата.

При пациенти, приемащи варфарин, които се лекуват с бивалирудин, трябва да се предвиди проследяване на Международното нормализирано съотношение (INR), за да е сигурно, че то ще се върне към нивата от преди лечението след спирането на лечението с бивалирудин.

Свръхчувствителност

При клиничните проучвания реакции на свръхчувствителност от алергичен тип са докладвани рядко ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$). Трябва да бъдат взети необходимите подготвителни мерки за лечение на тези реакции. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, в това число обрив, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. В случай на шок трябва да се приложат настоящите медицински стандарти за лечение на шок. Анафилаксия, включително анафилактичен шок с фатален изход, е докладвана много рядко ($\leq 1/10\ 000$) при постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8).

Остра стент тромбоза

Остра стент тромбоза (<24 часа) се наблюдава при пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ, и се управлява от целева съдова реваскуларизация (ЦСР) (вж. точки 4.8 и 5.1). Пациентите следва да останат в течение на поне 24 часа в отделение, в което да могат да се лекуват исхемични усложнения, и да се наблюдават внимателно след първична ПКИ за признаци и симптоми, съвместими с исхемия на миокарда.

Брахитерапия

Наблюдавано е образуване на тромб в процеса на гама брахитерапия с приложение на Angiox.

Angiox трябва да се прилага с повишено внимание при брахитерапия с бета лъчи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са проведени с тромбоцитни инхибитори, включващи ацетилсалицилова киселина, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб, епitifибатид или тирофибан. Резултатите не предполагат фармакодинамични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

На базата на това, което е известно за техния механизъм на действие, може да се очаква, че комбинираното приложение на антикоагулантни лекарствени продукти (хепарин, варфарин, тромболитици или антитромбоцитни средства) ще увеличи риска от кървене.

Във всички случаи при комбиниране на бивалирудин с тромбоцитен инхибитор или антикоагулант трябва редовно да се следят клиничните и биологичните параметри на хемостазата.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни или данните за употребата на бивалирудин при бременни са ограничени. Проучванията при животни не са достатъчни по отношение на ефектите върху бременността, развитието на ембриона/фетуса, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Angiox не трябва да се прилага при бременност освен при клинични обстоятелства, изискващи лечение на жената с бивалирудин.

Кърмене

Не е известно дали бивалирудин се екскретира в кърмата. Angiox трябва да се прилага с повишено внимание при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Във всички изследвания данните за кръвоизливи са събирани отделно от данните за нежелани лекарствени реакции и са обобщени в Таблица 8 заедно с дефинициите за кръвоизливи, използвани за всяко проучване.

Проучване HORIZONS (Пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ)

Следните данни за нежелани лекарствени реакции са базирани на клинично проучване на бивалирудин при пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ; 1 800 са рандомизирани само на бивалирудин, 1 802 са рандомизирани на бивалирудин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. По-често се съобщава за сериозни нежелани лекарствени реакции в групата хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор, отколкото в групата за лечение с бивалирудин.

Общо при 55,1 % от пациентите, приемали бивалирудин, се наблюдава поне едно нежелано събитие, а при 8,7 % от пациентите – нежелана реакция. Нежеланите реакции за бивалирудин са посочени по системо-органи класове в Таблица 1. Честотата на стент тромбозата през първите 24 часа е 1,5 % при пациентите, приемали бивалирудин, спрямо 0,3 % при пациентите, приемали UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор ($p=0.0002$). Настъпват два смъртни случая след остра стент тромбоза, по 1 във всяко рамо на проучването. Честотата на стент тромбозата между 24 часа и 30 дни е 1,2 % при пациентите, приемали бивалирудин, спрямо 1,9 % при пациентите, приемали UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор ($p=0.1553$). Настъпват общо 17 смъртни случая след остра стент тромбоза – 3 в рамото на бивалирудин и 14 в рамото на UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Статистически няма значителна разлика в степените на стент тромбозата между терапевтичните рамена за 30 дни ($p=0,3257$) и 1 година ($p=0,7754$).

Тромбоцити, кървене и кръвосъсирване

Както тежките, така и леките кръвоизливи са наблюдавани много често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) при проучването HORIZONS. Честотата на тежките и леките кръвоизливи е значително по-ниска

при пациентите, лекувани с бивалирудин, отколкото при пациентите, лекувани с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Честотата на тежките кръвоизливи е показана в Таблица 8. Тежки кръвоизливи са наблюдавани най-често на пункционното място за въвеждане на дезилето. Най-често срещано явление е хематом < 5 cm от мястото на пунктиране на съда.

При проучването HORIZONS е съобщено за тромбоцитопения при 26 (1,64 %) от лекуваните с бивалирудин пациенти и при 67 (3,9 %) от лекуваните с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Всички тези лекувани с бивалирудин пациенти са приемали едновременно аспирин, като 1 е приемал клопидрогел, а 15 са приемали и GP IIb/IIIa инхибитор.

Таблица 1. Проучване HORIZONS; данни за нежелани реакции

| Системо- органична класификация | Чести (≥1/100 до <1/10) | Нечести (≥1/1 000 до ≤1/100) | Редки ≥1/10 000 до ≤1/1 000 |
|--|--|--|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия, тромбоцитопения | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Свръхчувствителност, включително анафилактична реакция и шок, включително данни за фатален изход | |
| Нарушения на нервната система | | Интракраниален кръвоизлив | Главоболие |
| Сърдечни нарушения | | Ангина пекторис, тромбоза на коронарната артерия | |
| Съдови нарушения | Тежък кръвоизлив на кое да е място, включително данни за фатален изход, лек кръвоизлив | Хематом, хипотония | Съдова псевдоаневризма |
| Стомашно-чревни нарушения | | Гастроинтестинален кръвоизлив, хематемеза, гастроинтестинален кръвоизлив, мелена, гадене | Езофагеален кръвоизлив, перитонеален кръвоизлив, ретроперитонеален хематом, повръщане |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Хемоптиза, епистаксис, белодробен кръвоизлив | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Екхимоза | | Обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и | | | Болка в слабините |

| Системо-органна класификация | Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$) | Редки $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$ |
|--|--|--|---|
| съединителната тъкан | | | |
| Нараняване, отравяне и процедурни усложнения | Коронарна стент тромбоза, включително данни за фатален изход, Хематом на мястото на пунктиране на съда, Хематом на мястото на пунктиране на съда | Реперфузионно нараняване (без или със слаб повторен поток), контузия | |
| Бъбречни и пикочни нарушения | | Хематурия | |

Проучване ACUITY (Пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI))

Следните данни за нежелани лекарствени реакции са базирани на клинично проучване на бивалирудин при 13 819 пациенти с ОКС; 4 612 са рандомизирани само на бивалирудин, 4 604 са рандомизирани на бивалирудин плюс GP IIb/IIIa инхибитор и 4 603 са рандомизирани или на нефракциониран хепарин, или на еноксапарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Нежеланите лекарствени реакции са по-чести при жени и пациенти на възраст над 65 години, както в групата на бивалирудин, така и в сравнителната група на хепарин, в сравнение с пациентите от мъжки пол или по-младите пациенти.

Приблизително при 23,3% от пациентите, приемали бивалирудин, се наблюдава поне едно нежелано събитие, а при 2,1% от пациентите – нежелана реакция. Нежеланите реакции за бивалирудин са посочени по системо-органна класификация в Таблица 2.

Тромбоцити, кръвене и кръвоусърване

При проучването ACUITY данните за кръвоизливи са събирани отделно от данните за нежелани реакции.

Тежкият кръвоизлив, съгласно ACUITY, е определен като някой от следните: интракраниален, ретроперитонеален, интраокуларен кръвоизлив, кръвоизлив на мястото на инжектиране, изискващ рентгенологична или хирургична интервенция, хематом ≥ 5 cm в диаметър на мястото на инжектиране, понижаване на хемоглобина с ≥ 4 g/dl без установено място на кръвоизлива, понижаване на хемоглобина с ≥ 3 g/dl с установено място на кръвоизлива, повторна операция поради кръвене, употреба на продукти за кръвопреливане. Като лек кръвоизлив е определен всеки наблюдаван случай на кръвене, който не отговаря на критериите за тежка хеморагия. Леки кръвоизливи са наблюдавани много често ($\geq 1/10$), а тежки кръвоизливи са наблюдавани често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Оценките за тежък кръвоизлив са показани в Таблица 8 за ИТТ популацията и Таблица 10 за популацията по протокол (пациенти, приемащи клопидрогел и аспирин). Както тежките, така и

леките кръвоизливи са наблюдавани значително по-рядко при приложение на бивалирудин самостоятелно, отколкото в групите, лекувани с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор и бивалирудин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Подобно намаляване на епизодите на кървене е наблюдавано при пациенти, преминали от терапия, базирана на хепарин, на терапия с бивалирудин (N = 2 078).

Тежки кръвоизливи са наблюдавани най-често на пункционното място за въвеждане на дезилето. Други места, на които по-рядко се наблюдава кървене над 0,1% (нечести), включват „други“ пункционни места, ретроперитонеално, стомашно-чревната система, ушите, носа или гърлото.

Тромбоцитопения се съобщава при 10 пациенти, лекувани с бивалирудин, участващи в проучването ACUTY (0,1%). По-голямата част от тези пациенти са получили едновременно ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, и 6 от 10-те пациенти са получили и GP IIb/IIIa инхибитор. Смъртността сред тези пациенти е нулева.

Таблица 2. Проучване ACUTY; данни за нежелани реакции

| Системо-органна класификация | Много чести (≥1/10) | Чести (≥1/100 до <1/10) | Нечести (≥1/1 000 до ≤1/100) | Редки ≥1/10 000 до ≤1/1 000 |
|--|----------------------------------|--|---|---------------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | Увеличено INR, тромбоцитопения, анемия | |
| Нарушения на имунната система | | | Свръхчувствителност, включително анафилактична реакция и шок, включително данни с фатален изход | |
| Нарушения на нервната система | | | Главоболие | Интракраниален кръвоизлив |
| Нарушения в ухото и лабиринта | | | | Кръвоизлив в ухото |
| Сърдечни нарушения | | | | Брадикардия, перикардиален кръвоизлив |
| Съдови нарушения | Лек кръвоизлив на кое да е място | Тежък кръвоизлив на кое да е място, включително данни с фатален изход, тромбоза, включително данни с фатален изход | Хипотония | Съдов псевдоаневризъм |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | Епистаксис | Фарингеален кръвоизлив, хемоптиза |
| Стомашно-чревни нарушения | | | Гастроинтестинален кръвоизлив, гингивален кръвоизлив, гадене, ретроперитонеален кръвоизлив, малена, повръщане | Хематемеза |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Екхимоза | | Уртикария, обрив |
| Нарушения на мускулно- | | | Болка в | |

| | | | | |
|--|---|--|---|-----------------------------------|
| скелетната система и съединителната тъкан | | | гърдите, болка в гърба, болка в слабините | |
| Бъбречни и пикочни нарушения | | | Хематурия | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Кръвоизлив Кръвоизлив на мястото на пункция на съда, хематом на мястото на пункция на съда <5 cm | | Хематом на мястото на пункция на съда >5 cm | Реакции на мястото на инжектиране |

Проучване REPLACE-2 (пациенти, на които се извършват перкутанна коронарна интервенция (ПКИ))

Следните данни за нежелани лекарствени реакции са базирани на клинично проучване на бивалирудин при 6 000 пациенти с ПКИ, половината от които са лекувани с бивалирудин (REPLACE-2). Нежеланите реакции са по-чести при жени и пациенти на възраст над 65 години както в групата на бивалирудин, така и в сравнителната група на хепарин, в сравнение с пациентите от мъжки пол или по-младите пациенти.

Приблизително при 30% от пациентите, приемали бивалирудин, се наблюдава поне едно нежелано събитие, а при 3% от пациентите – нежелана реакция. Нежеланите реакции за бивалирудин са посочени по системно-органна класификация в Таблица 3.

Тромбоцити, кръвене и кръвосъсирване

В проучването REPLACE-2, данните за кръвоизливи са събирани отделно от данните за нежелани събития. В Таблица 8 са показани оценките на тежките кръвоизливи за популациите „intent-to-treat” за изследване на пациенти.

Тежък кръвоизлив е определен като появата на едно от следните състояния: интракраниален кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив, кръвозагуба, водеща до преливане поне на две единици цяла кръв или еритроцитен концентрат, или кръвоизлив, който води до понижаване на хемоглобина с над 3 g/dl, или понижаване на хемоглобина с над 4 g/dl (или 12% от хематокрита) без установено място на кръвоизлива. Като лек кръвоизлив е определен всеки наблюдаван кръвоизлив, който не отговаря на критериите за тежък кръвоизлив. Леки кръвоизливи са наблюдавани много често ($\geq 1/10$), а тежки кръвоизливи са наблюдавани често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

И леките, и тежките кръвоизливи са значително по-редки при терапия с бивалирудин, отколкото при сравнителната група на терапия с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Тежки кръвоизливи са наблюдавани най-често на пункционното място за въвеждане на дезилето. Други места, на които по-рядко се наблюдава кръвене над 0,1% (нечести), включват „други“ пункционни места, ретроперитонеално, стомашно-чревната система, ушите, носа или гърлото.

Тромбоцитопения се съобщава при 20 пациенти, лекувани с бивалирудин, участващи в проучването REPLACE-2 (0,7%). По-голямата част от тези пациенти са получили едновременно аспирин и клопидогрел, и 10 от 20-те пациенти са получили и GP IIb/IIIa инхибитор. Смъртността сред тези пациенти е нулева.

Таблица 3. Проучване REPLACE-2; данни за нежелани реакции

| Системо-органна класификация | Много чести ($\geq 1/10$) | Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$) | Редки $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$ |
|---|----------------------------------|--|---|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | Тромбоцитопения, анемия | |
| Нарушения на имунната система | | | Хиперчувствителност, включително анафилактична реакция и шок, включително данни с фатален изход | |
| Нарушения на нервната система | | | Главоболие | Интракраниален кръвоизлив |
| Нарушения в ухото и лабиринта | | | | Кръвоизлив в ухото |
| Сърдечни нарушения | | | Ангина пекторис, перикардиален кръвоизлив, вентрикуларна тахикардия, брадикардия | |
| Съдови нарушения | Лек кръвоизлив на кое да е място | Тежък кръвоизлив на кое да е място, включително данни с фатален изход, тромбоза, включително данни с фатален изход | Хипотония, съдово нарушение, съдова аномалия | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | Епистаксис, фарингеален кръвоизлив, диспнея, хемоптиза | |
| Стомашно-чревни нарушения | | | Гадене, гингивален кръвоизлив, повръщане, ретроперитонеален кръвоизлив, гастроинтестинален кръвоизлив | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | Обрив, уртикария | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | Болка в гърба | |
| Бъбречни и пикочни нарушения | | | Хематурия | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | Кървене на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, болка в гърдите, кървене от мястото на инжектиране | |
|--|--|--|--|--|

4.9 Предозиране

Случаи на предозиране до 10 пъти повече от препоръчаната доза са съобщени при клинични проучвания. Съобщени са също единични болус дози до 7,5 mg/kg бивалирудин. При някои съобщени случаи на предозиране е наблюдавано кървене.

В случаи на предозиране лечението с бивалирудин трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се следи внимателно за признаци на кръвоизлив.

В случай на тежък кръвоизлив лечението с бивалирудин трябва незабавно да се прекрати. Няма известен антидот на бивалирудин, но бивалирудин може да се отстрани с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE06.

Angiox съдържа бивалирудин – директен и специфичен тромбинов инхибитор, който се свързва както с каталитичния център, така и с външния анион-свързващ участък на свободния в течната фаза и свързания със съсирека тромбин.

Тромбинът играе централна роля в процеса на тромбообразуване, като разцепва фибриногена на фибринови мономери и активира фактор XIII до фактор XIIIa. Това позволява на фибрина да изгради ковалентно омержена решетка, която стабилизира тромба. Тромбинът активира и фактори V и VIII, което засилва по-нататъшно образуване на тромбин и активира тромбоцитите, като стимулира агрегацията и освобождаването на гранулите. Бивалирудин инхибира всеки един от тези ефекти на тромбина.

Свързването на бивалирудин към тромбина и следователно неговото действие е обратимо, тъй като тромбинът бавно разцепва Arg₃-Pro₄ връзката с бивалирудин, което води до възстановяване на функцията на активния участък на тромбина. Следователно, първоначално бивалирудинът действа като пълен неконкурентен инхибитор на тромбина, но с времето преминава в конкурентен инхибитор, с което позволява на първоначално инхибираните тромбинови молекули да взаимодействат с други съсирващи субстрати и да коагулират, ако е необходимо.

In vitro проучвания показват, че бивалирудинът подтиска както разтворимия (свободен), така и свързания с фибрина тромбин. Бивалирудинът запазва активността си и не се неутрализира от продукти от реакцията на освобождаване от тромбоцитите.

In vitro проучванията също така показват, че бивалирудинът удължава активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), тромбиновото време (TT) и протромбиновото време (PT) в нормална човешка плазма по начин, зависим от концентрацията, и че бивалирудинът не индуцира отговор с агрегация на тромбоцити срещу серуми от пациенти с анамнеза за хепарин индуцирана тромбоцитопения/тромбоза (ХИТ/ХИТТ).

При здрави доброволци и пациенти бивалирудинът показва зависимо от дозата и концентрацията антикоагулантно действие, както се доказва от удължаване на АСТ, аРТТ, РТ, INR и ТТ. Интравенозното приложение на бивалирудин води до измерима антикоагулация в рамките на няколко минути.

Фармакодинамичните ефекти на бивалирудина могат да се оценят чрез измерване на антикоагулацията, включително АСТ. Стойността на АСТ е в положителна корелация с дозата и плазмената концентрация на приложени бивалирудин. Данните от 366 пациенти сочат, че АСТ не се повлиява от едновременното лечение с GР IIb/IIIa инхибитор.

При клинични проучвания е показано, че бивалирудинът осигурява достатъчна антикоагулация по време на ПКИ.

Проучване HORIZONS (Пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ)

Проучването HORIZONS е перспективно, с две рамена, единично сляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване за установяване на ефективността и безопасността на бивалирудина при пациенти със STEMI, на които е приложена първична ПКИ стратегия с имплантиране на стент или с бавно освобождаване на пакситакал (TAXUS™), или с равностоеен стент с основен метал без покритие (Express2™). Рандомизирани са общо 3 602 пациенти, които да получат бивалирудин (1 800 пациенти) или нефракциониран хепарин плюс GР IIb/IIIa инхибитор (1 802 пациенти). Всички пациенти получават аспирин и клопидогрел, като двойно повече пациенти (приблизително 64 %) приемат 600 mg натоварваща доза клопидогрел, а останалите 300 mg натоварваща доза клопидогрел. Приблизително 66 % от пациентите са лекувани предварително с нефракциониран хепарин.

Използваната в HORIZONS доза бивалирудин е същата като използваната в проучването REPLACE-2 (0,75 mg/kg болус, последвана от 1,75 mg/kg телесно тегло/час инфузия). На общо 92,9 % от лекуваните пациенти е извършена първична ПКИ като първична стратегия за лечение.

Анализът и резултатите от проучването HORIZONS в ден 30 за общата популация (ITT) са показани в Таблица 4. Резултатите за 1 година потвърждават резултатите за 30 дни.

Определенията за кръвоизливи и резултатите от проучването HORIZONS са показани в Таблица 8.

Таблица 4. Резултати от 30-дневно проучване HORIZONS (популация „intent-to-treat”)

| Крайна точка | Бивалирудин (%) | Нефракциониран хепарин + GP IIb/IIIa инхибитор (%) | Относителен риск [95% CI] | p-стойност* |
|--|-----------------|--|---------------------------|-------------|
| | N = 1 800 | N = 1 802 | | |
| 30 –дневни съставни | | | | |
| MACE ¹ | 5,4 | 5,5 | 0,98 [0,75, 1,29] | 0,8901 |
| Тежък кръвоизлив ² | 5,1 | 8,8 | 0,58 [0,45, 0,74] | <0,0001 |
| Исхемични компоненти | | | | |
| Всички причиняват смърт | 2,1 | 3,1 | 0,66 [0,44, 1,0] | 0,0465 |
| Повторен инфаркт | 1,9 | 1,8 | 1,06 [0,66, 1,72] | 0,8003 |
| Исхемична реваascularизация на набелязан съд | 2,5 | 1,9 | 1,29 [0,83,1,99] | 0,2561 |
| Инсулт | 0,8 | 0,7 | 1,17 [0,54, 2,52] | 0,6917 |

* Преимуществова р-стойност. ¹ Основните нежелани сърдечни/исхемични събития (MACE) са дефинирани като възникване на някое от следните: смърт, повторен инфаркт, инсулт или исхемична реваascularизация на набелязан съд. ² Тежкият кръвоизлив е дефиниран с помощта на скалата за кръвоизливи от ACUTY.

Проучване ACUTY (Пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI))

Проучването ACUTY представлява проспективно, рандомизирано, открито проучване на бивалирудин с или без GP IIb/IIIa инхибитор (съответно рамена В и С) спрямо нефракциониран хепарин или еноксапарин с GP IIb/IIIa инхибитор (рамо А) при 13 819 високорискови пациенти с ОКС.

В рамена В и С на проучването ACUTY, препоръчаната доза бивалирудин след рандомизиране е начална интравенозна болус доза 0,1 mg/kg, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 0,25 mg/kg/h по време на ангиография или както е клинично показано.

При пациенти, подложени на ПКИ, се прилага допълнителен интравенозен болус бивалирудин 0,5 mg/kg и скоростта на интравенозната инфузия се увеличава до 1,75 mg/kg/h.

В рамо А на проучването ACUTY нефракциониран хепарин (UFH) или еноксапарин се прилагат в съгласие със съответните указания за лечение на ОКС при пациенти с нестабилна стенокардия (UA) и миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI). Пациентите в рамена А и В също са рандомизирани да получават GP IIb/IIIa инхибитор предварително, по време на рандомизирането (преди ангиографията) или по време на ПКИ. Общо на 356 (7,7%) от пациентите, рандомизирани в рамо С, също е приложен GP IIb/IIIa инхибитор.

Високорисковите фактори при пациентите от ACUTY популацията, подлежащи на ангиография през следващите 72 часа, са балансирани при трите терапевтични рамена.

Приблизително 77% от пациентите имат рекурентна исхемия, приблизително 70% имат динамични ЕКГ промени или повишени сърдечни биомаркери, приблизително 28% страдат от диабет и приблизително 99% от пациентите претърпяват ангиография през следващите 72 часа.

След ангиографска оценка, пациентите са разделени на: подложени на лекарствена терапия (33%), ПКИ (56%) или коронарен артериален байпас (CABG) (11%). В проучването е приложена допълнителна антиагрегантна терапия, включваща аспирин и клопидогрел.

Първоначалният анализ и резултатите от проучването ACUTY на 30-ти ден и 1 година при цялата (ITT) популация и при пациентите, лекувани с аспирин и клопидогрел съгласно протокола (преди ангиография или преди ПКИ), са показани в таблици 5 и 6.

Таблица 5. Проучване ACUTY; разлики в риска на 30-ти ден и 1 година за съставната крайна точка за исхемия и нейните компоненти при общата популация, (ITT)

| | Обща популация (ITT) | | | | |
|---|--|--|--|---|---|
| | Рамо А нефракцио ниран хепарин/ено ксапарин +GP Пь/Ша инхибитор (N=4603) % | Рамо В бивалирудин +GP Пь/Ша инхибитор (N=4604) % | В – А Рискови разлики. (95% CI) | Рамо С бивалирудин самостоятелно (N=4612) % | С – А Рискови разлики (95% CI) |
| 30-ти ден | | | | | |
| Съставна крайна точка за исхемия | 7,3 | 7,7 | 0,48 (-0,60, 1,55) | 7,8 | 0,55 (-0,53, 1,63) |
| Смърт | 1,3 | 1,5 | 0,17 (-0,31, 0,66) | 1,6 | 0,26 (-0,23, 0,75) |
| Миокарден инфаркт | 4,9 | 5,0 | 0,04 (-0,84, 0,93) | 5,4 | 0,45 (-0,46, 1,35) |
| Непланирана реваскулариз ация | 2,3 | 2,7 | 0,39 (-0,24, 1,03) | 2,4 | 0,10 (-0,51, 0,72) |
| 1 година | | | | | |
| Съставна крайна точка за исхемия | 15,3 | 15,9 | 0,65 (-0,83, 2,13) | 16,0 | 0,71 (-0,77, 2,19) |
| Смърт | 3,9 | 3,8 | 0,04 (-0,83, 0,74) | 3,7 | -0,18 (-0,96, 0,60) |
| Миокарден инфаркт | 6,8 | 7,0 | 0,19 (-0,84, 1,23) | 7,6 | 0,83 (-0,22, 1,89) |
| Непланирана реваскулариз ация | 8,1 | 8,8 | 0,78 (-0,36, 1,92) | 8,4 | 0,37 (-0,75, 1,50) |

Таблица 6. Проучване ACUTY; разлики в риска на 30-ти ден и 1 година за съставната крайна точка за исхемия и нейните компоненти при пациентите, подложени на лечение с аспирин и клопидогрел по протокол*

| | Пациенти, подложени на лечение с аспирин и клопидогрел по протокол* | | | | |
|-------------------------------------|--|--|---|--|---|
| | Рамо А нефракцион иран хепарин/ено ксапарин +GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 842) % | Рамо В бивалирудин +GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 924) % | В – А Рискови разлики (95% CI) | Рамо С бивалирудин самостоятел но (N=2 911) % | С – А Рискови разлики (95% CI) |
| 30-ден | | | | | |
| Сложна исхемия | 7,4 | 7,4 | 0,03 (-1,32, 1,38) | 7,0 | -0,35 (-1,68, 0,99) |
| Смърт | 1,4 | 1,4 | -0,00 (-0,60, 0,60) | 1,2 | -0,14 (-0,72, 0,45) |
| Миокарден инфаркт | 4,8 | 4,9 | 0,04 (-1,07, 1,14) | 4,7 | -0,08 (-1,18, 1,02) |
| Непланирана реваскулариз ация | 2,6 | 2,8 | 0,23 (-0,61, 1,08) | 2,2 | -0,41 (-1,20, 0,39) |
| 1-година | | | | | |
| Сложна исхемия | 16,1 | 16,8 | 0,68 (-1,24, 2,59) | 15,8 | -0,35 (-2,24, 1,54) |
| Смърт | 3,7 | 3,9 | 0,20 (-0,78, 1,19) | 3,3 | -0,36 (-1,31, 0,59) |
| Миокарден инфаркт | 6,7 | 7,3 | 0,60 (-0,71, 1,91) | 6,8 | 0,19 (-1,11, 1,48) |
| Непланирана реваскулариз ация | 9,4 | 10,0 | 0,59 (-0,94, 2,12) | 8,9 | -0,53 (-2,02, 0,96) |

*клопидогрел преди ангиография или преди ПКИ

Честотата на епизоди на кървене до 30-ти ден по ACUTY-скала и TIMI-скала за популация „intent-to-treat” е представена на Таблица 8. Честотата на епизодите на кървене по скала ACUTY и TIMI до ден 30 за популацията „по протокол” е представена в Таблица 9. Предимство на бивалирудин пред UFH/ еноксапарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор по отношение на епизодите на кървене е наблюдавано само в рамото за монотерапия с бивалирудин.

Проучване REPLACE-2 (Пациенти, на които се извършва ПКИ)

30-дневните резултати, базирани на четирикомпонентни и трикомпонентни крайни точки от рандомизирано, двойно-сляпо проучване при над 6 000 пациенти, на които се извършва ПКИ (REPLACE-2), са дадени в Таблица 7. Определенията за кръвоизливи и резултатите от проучването REPLACE-2 са показани в Таблица 8.

Таблица 7. Проучване REPLACE-2: Крайни точки на 30-ти ден (популации „intent-to-treat” и „по протокол”

| Крайна точка | Intent-to-treat | | По протокол | |
|---|-------------------------------|---|-------------------------------|--|
| | бивалирудин (N=2 994) % | хепарин + GP IIb/IIIa инхибитор (N=3 008) % | бивалирудин (N=2 902) % | хепарин + GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 882) % |
| Четирикомпонентна крайна точка | 9,2 | 10,0 | 9,2 | 10,0 |
| Трикомпонентна крайна точка * | 7,6 | 7,1 | 7,8 | 7,1 |
| Компоненти: | | | | |
| Смърт | 0,2 | 0,4 | 0,2 | 0,4 |
| Инфаркт на миокарда | 7,0 | 6,2 | 7,1 | 6,4 |
| Силен кръвоизлив ** (не по TIMI критерии – вж. точка 4.8) | 2,4 | 4,1 | 2,2 | 4,0 |
| Спешна реваскулизация | 1,2 | 1,4 | 1,2 | 1,3 |

* изключва компонента тежък кръвоизлив. **p<0,001

Таблица 8. Оценки за тежки кръвоизливи при клинични изпитвания на крайни точки на ден 30 за бивалирудин за популации „intent-to-treat”

| | Бивалирудин (%) | | | Бивалирудин + GP IIb/IIIa инхибитор (%) | UFH/енокс ¹ + GP IIb/IIIa инхибитор (%) | | |
|--|-----------------|-----------|-----------|---|--|-----------|-----------|
| | 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 |
| Дефинирани по протокол тежки кръвоизливи | 2,4 | 3,0 | 5,1 | 5,3 | 4,1 | 5,7 | 8,8 |
| TIMI тежки (не-SABG) кръвоизливи | 0,4 | 0,9 | 1,8 | 1,8 | 0,8 | 1,9 | 3,2 |

¹Еноксапарин е използван само като сравнителен продукт при ACUITY.

Таблица 9. Проучване ACUTY; епизоди на кървене до ден 30 за популация от пациенти, приемали аспирин и клопидрогел по протокол*

| | UFH/енокс + GP IIb/IIIa инхибитор (N= 2 842) % | Бивалирудин + GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 924) % | Само бивалирудин (N=2 911) % |
|----------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Тежки кръвоизливи по скала ACUTY | 5,9 | 5,4 | 3,1 |
| Тежки кръвоизливи по скала TIMI | 1,9 | 1,9 | 0,8 |

*предварителна ангиография с клопидрогел или пред-PCI

Определения за кръвоизливи

Тежкият кръвоизлив съгласно REPLACE-2 е определен като поява на едно от следните: интракраниален кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив, загуба на кръв, водеща до трансфузия на най-малко две единици от пълната кръвна картина или пакетирани червени кръвни клетки, или кръвоизлив, водещ до спадане на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или спадане на хемоглобина с повече от 4 g/dl (или 12% хематокрит) без определено място на кръвоизлива.

Тежкият кръвоизлив съгласно ACUTY е определен като някой от следните: интракраниален, ретроперитонеален, интраокуларен кръвоизлив, кръвоизлив на мястото на инжектиране, изискващ рентгенологична или хирургична интервенция, хематом ≥ 5 cm в диаметър на мястото на инжектиране, понижаване на хемоглобина с ≥ 4 g/dl без установено място на кръвоизлива, понижаване на хемоглобина с ≥ 3 g/dl с установено място на кръвоизлива, повторна операция поради кървене, употреба на продукти за кръвопреливане.

Тежкият кръвоизлив при проучването HORIZONS е определен също с помощта на скалата ACUTY. **Тежкият кръвоизлив съгласно TIMI** е определен като интракраниален кръвоизлив или спадане на концентрацията на хемоглобина ≥ 5 g/dl.

Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ) и хепарин-индуцирана тромбоцитопения и тромбоза (ХИТ/ХИТТ)

Клинични проучвания при малък брой пациенти дават ограничена информация относно приложението на Angiox при пациенти с ХИТ/ХИТТ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на бивалирудин са оценени и установени като линейни при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция и при пациенти с ОКС.

Абсорбция: Бионаличността на бивалирудин при интравенозно приложение е пълна и настъпва незабавно. Средната стационарна концентрация на бивалирудина след постоянна интравенозна инфузия на 2,5 mg/kg/час е 12,4 μ g/ml.

Разпределение: Бивалирудин се разпределя бързо в плазмата и извънклетъчната течност. Стационарният обем на разпределение е 0,1 l/kg. Бивалирудинът не се свързва с плазмените протеини (освен тромбин) или с еритроцитите.

Биотрансформация: Тъй като е пептид, се очаква бивалирудинът да се катаболизира до изграждащите го аминокиселини с последващо рециклиране на аминокиселините в депото на организма. Бивалирудинът се метаболизира от протеази, включително тромбин. Основният метаболит, образуващ се от разцепването на Arg₃-Pro₄ връзката на N-терминалната секвенция

от тромбин, не е активен поради загуба на афинитет към каталитичния активен участък на тромбина. Около 20% от бивалирудина се отделя непроменен с урината.

Елиминиране: Профилът концентрация–време след интравенозно приложение се описва добре с двукомпартиментен модел. Елиминирането следва процес от първи порядък с терминален полуживот от 25 ± 12 минути при пациенти с нормална бъбречна функция. Съответният клирънс е приблизително $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Чернодробна недостатъчност: Фармакокинетиката на бивалирудина не е проучена при пациенти с чернодробно нарушение, но не се очаква тя да бъде променена, тъй като бивалирудинът не се метаболизира от чернодробни ензими като цитохром P-450 изоензими.

Бъбречна недостатъчност: Системният клирънс на бивалирудина намалява със скоростта на гломерулната филтрация (GFR). Клирънсът на бивалирудина е еднакъв при пациенти с нормална бъбречна функция и при пациенти с леко нарушение на бъбречната функция. Клирънсът намалява с приблизително 20% при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане и с 80% при пациенти, зависими от диализа (Таблица 10).

Таблица 10. Фармакокинетични параметри на бивалирудин при пациенти с нормална и увредена бъбречна функция

| Бъбречна функция (GFR) | Клирънс (ml/min/kg) | Полуживот (минути) |
|--|---------------------|--------------------|
| Нормална бъбречна функция (≥ 90 ml/min) | 3,4 | 25 |
| Леко увредена бъбречна функция (60–89 ml/min) | 3,4 | 22 |
| Умерено увредена бъбречна функция (30–59 ml/min) | 2,7 | 34 |
| Тежко увредена бъбречна функция (10–29 ml/min) | 2,8 | 57 |
| Пациенти, зависими от диализа (без диализа) | 1,0 | 3,5 часа |

При пациенти с бъбречна недостатъчност коагулационните параметри, като АСТ, трябва да се следят при терапия с Angiox.

Пациенти в старческа възраст: Фармакокинетиката е проучена при пациенти в старческа възраст като част от проучване за бъбречната фармакокинетика. Коригирането на дозата за тази възрастова група трябва да се извършва на базата на бъбречната функция, вж. точка 4.2.

Пол: Полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на бивалирудина.

Тегло: Дозата на бивалирудина се адаптира към телесното тегло в mg/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за лекарствена безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност.

Токсичността при животни при многократно или постоянна експозиция (1 ден до 4 седмици при нива на експозиция до 10 пъти клиничната стационарна плазмена концентрация) е ограничена до агравирание на фармакологичните ефекти. Сравнителният анализ на проучвания на еднократни и многократни дози показва, че токсичността е свързана главно с продължителността на експозицията. Всички нежелани ефекти, първични и вторични, възникващи от прекомерна фармакологична активност, са обратими. Нежелани лекарствени реакции, произтичащи от продължителен физиологичен стрес в отговор на нехомеостатично състояние на коагулация, не са наблюдавани след краткотрайна експозиция, сравнима с тази при клинично приложение, дори при много по-високи дози.

Бивалирудин е предназначен за краткотрайно приложение, затова няма данни за дългосрочния карциногенен потенциал на бивалирудин. Все пак, бивалирудин не е мутагенен или кластогенен при стандартни изследвания за тези ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев хидроксид, разтвор (за корекция на рН).

6.2 Несъвместимости

Следните лекарствени продукти не трябва да се прилагат по същата венозна линия, по която е приложен бивалирудин, тъй като те водят до мътност, микрочастици или цялостна преципитация: алтеплаза, амиодарон хидрохлорид, амфотерицин В, хлорпромазин хидрохлорид, диазепам, прохлорперазин едизилат, ретеплаза, стрептокиназа и ванкомицин хидрохлорид.

Следните шест лекарства показват несъвместимости на доза-концентрация с бивалирудин. Таблица 11 обобщава известните съвместими и несъвместими концентрации на тези съединения. Несъвместимите с бивалирудин в по-високи концентрации медицински продукти са: добутамин хидрохлорид, фамотидин, халоперидол лактат, лабеталол хидрохлорид, лоразепам и прометазин HCl.

Таблица 11. Лекарства с несъвместимости на концентрацията на дозата към бивалирудин.

| Лекарства с несъвместимости на концентрацията на дозата | Съвместими концентрации | Несъвместими концентрации |
|---|-------------------------|---------------------------|
| Добутамин HCl | 4 mg/ml | 12,5 mg/ml |
| Фамотидин | 2 mg/ml | 10 mg/ml |
| Халоперидол лактат | 0,2 mg/ml | 5 mg/ml |
| Лабеталол HCl | 2 mg/ml | 5 mg/ml |
| Лоразепам | 0,5 mg/ml | 2 mg/ml |
| Прометазин HCl | 2 mg/ml | 25 mg/ml |

6.3 Срок на годност

4 години

Приготвен разтвор: Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба до 24 часа при 2–8°C.

Разреден разтвор: Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба до 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за времето и условията на съхранение по време на употреба, като те обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2–8°C, освен ако разтварянето/разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Лиофилизиран прах: Да не се съхранява над 25°C.

Приготвен разтвор: Да се съхранява в хладилник (2–8°C). Да не се замразява.

Разреден разтвор: Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Angiox се доставя под формата на лиофилизиран прах в стъклени флакони (Тип 1), 10 ml, за еднократна употреба, затворен със запушалка от бутилкова гума и запечатан с алуминиева обкатка.

Angiox се предлага в опаковки по 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за подготовка

При приготвяне и прилагане на Angiox трябва да се използват асептични процедури.

Добавете 5 ml стерилна вода за инжекции в един флакон Angiox и разклатете внимателно с въртеливи движения до пълно разтваряне и получаване на бистър разтвор.

Изтеглете 5 ml от флакона и разредете допълнително в общ обем от 50 ml 5% разтвор на глюкоза за инжекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инжекции за получаване на крайна концентрация на бивалирудин 5 mg/ml.

Приготвеният/разреденият разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и промяна в цвета. Не трябва да се използват разтвори, съдържащи видими частици.

Приготвеният/разреденият разтвор трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/289/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20.09.2004/20.09.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2010

Подробна информация за този продукт е а разположение на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu>”

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2.).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

План за Управление на риска

ПРУ се задължава да извърши посочените подробно в Плана за лекарствена безопасност проучвания и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, съгласно версия 8 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба и във всички последващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Според Указание на СНМР относно Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Допълнително, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- Когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- По искане на ЕМЕА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШ НА КУТИЯ (опаковка от 10 флакона).

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Angiox 250 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор
bivalirudin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 250 mg бивалирудин.
След разтваряне 1 ml съдържа 50 mg бивалирудин.
След разреждане 1 ml съдържа 5 mg бивалирудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, натриев хидроксид 2%

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Лиофилизиран прах: Да не се съхранява над 25°C.

Приготвен разтвор: Да се съхранява в хладилник (2–8°C). Да не се замразява.

Разреден разтвор: Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/289/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Angiox 250 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор
bivalirudin
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Angiox 250 mg прах за концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор
бивалирудин (bivalirudin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

В тази листовка:

1. Какво представлява Angiox и за какво се използва
2. Преди да приемете Angiox
3. Как да използвате Angiox
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Angiox
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ANGIOX И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Angiox съдържа субстанция, наречена бивалирудин, която е антитромботично лекарство. Антитромботичните средства са лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци (тромбоза).

Angiox се използва за лекуване на пациенти:

- с болка в гърдите в резултат на сърдечни заболявания (остри коронарни синдроми – ОКС)
- които са подложени на операция за лечение на запушени кръвоносни съдове (ангиопластика и/или перкутанна коронарна интервенция – ПКИ).

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ANGIOX

Не използвайте Angiox

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към бивалирудин или някоя от останалите съставки на Angiox (вижте точка 6 за списък на съставките) или хирудини.
- ако имате или сте имали наскоро кръвоизлив в стомаха, червата, пикочния мехур или други органи, например, ако сте забелязали кръв в изпражненията или урината си (освен от менструално кървене).
- ако имате или сте имали проблеми с кръвосъсирването (нисък брой на тромбоцитите).
- ако имате много високо кръвно налягане.
- ако имате инфекция на тъканта на сърцето.
- ако имате тежки проблеми с бъбреците или ако се нуждаете от бъбречна диализа.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Обърнете специално внимание при употребата на Angiox

- при поява на кървене (ако това се случи, лечението с Angiox трябва да спре). По време на Вашето лечение, лекарят ще провери за признаци на кървене
- ако сте били лекувани с лекарства, подобни на Angiox (напр. лепирудин).

- преди прилагане на инжекция или инфузия, лекарят ще ви каже признаците за алергична реакция. Подобна реакция се появява рядко (засяга от 1 до 10 пациента на 10 000).
- ако сте подложени на лечение чрез облъчване на съдовете, доставящи кръв на сърцето (лечението се нарича бета или гама брахитерапия).
- това лекарство не е подходящо за Вас, ако сте дете (под 18-годишна възраст). години).

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар

- ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта
- ако приемате разредители на кръвта (антикоагуланти, например варфарин) или лекарства за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци (антитромботични средства)

Защото тези лекарства могат да увеличат опасността от нежелани реакции като кръвоизливи, ако се вземат едновременно с Angiox.

Бременност и кърмене

Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или смятате, че може да сте бременна
- възнамерявате да забременеете
- кърмите

Angiox не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Вашият лекар ще прецени дали това лечение е подходящо за Вас. Ако кърмите, лекарят ще прецени дали да се използва Angiox.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини, но се знае, че въздействията на това лекарство са краткотрайни. Angiox се прилага само когато пациентът е в болница. Затова не е вероятно да повлияе на Вашата способност за шофирате или или работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ANGIOX

Вашето лечение с Angiox ще се контролира от лекар. Лекарят ще прецени колко Angiox ще получите и ще приготви лекарството.

Angiox се прилага във вена (никога в мускул) чрез инжекция, последвана от инфузия (система). Прилага се и се наблюдава от лекар с опит в грижите за пациенти със сърдечни заболявания.

Прилаганата доза зависи от Вашето тегло и от вида лечение, който получавате.

Дозировка

При пациенти с остри коронарни синдроми (ОКС), препоръчваната **начална доза** е:

- **0,1 mg/kg** телесно тегло като инжекция, последвана от инфузия (система) **0,25 mg/kg** телесно тегло/час.

Ако **след това** се нуждаете от лечение чрез перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), тази дозировка ще бъде увеличена до:

- **0,5 mg/kg** телесно тегло за инжекцията, последвана от инфузия **1,75 mg/kg** телесно тегло/час.
- Когато лечението завърши, инфузията може да се върне до **0,25 mg/kg** телесно тегло/час.

Ако трябва да Ви се извърши операция за поставяне на коронарен байпас, лечението с бивалирудин или ще бъде спряно един час преди операцията, или чрез инжекция ще Ви бъде дадена допълнителна доза от **0,5 mg/kg** телесно тегло, последвана от инфузия на **1,75 mg/kg** телесно тегло за час.

При пациенти, започващи с лечение чрез перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), препоръчаната доза е:

- **0,75 mg/kg** телесно тегло като инжекция, последвана веднага от инфузия **1,75 mg/kg** телесно тегло/час. (Инфузията може да продължи до 4 часа).

Може да се наложи дозата Angiox да бъде намалена, ако имате умерено нарушение на бъбречната функция.

Лекарят ще реши колко да продължи лечението Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Angiox

Вашият лекар ще реши как да бъдете лекувани, включително спиране на лекарството и наблюдение за признаци на заболяване.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Angiox може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции може да се появят с определена честота, която е дефинирана, както следва:

- много чести: засяга повече от 1 пациент от 10
- чести: засяга от 1 до 10 пациенти от 100
- нечести: засяга от 1 до 10 пациенти от 1 000
- редки: засяга от 1 до 10 пациенти от 10 000
- много редки: засяга по-малко от 1 пациент от 10 000
- непозната честота: честотата не може да бъде определена от наличните данни.

В случай на поява на нежелани реакции може да е необходимо медицинско лечение.

Най-често срещаната важна нежелана реакция от лечението с Angiox, е кръвоизлив, който би могъл да възникне навсякъде в тялото. Той може да стане много сериозен и може **рядко** да доведе до смърт. По-вероятно е да се получи кръвоизлив, ако Angiox се приема в комбинация с други антикоагуланти или антитромботични лекарства (вижте точка 2 „Прием на други лекарства“).

Ако получите някоя от следните, потенциално сериозни, нежелани реакции:

- **докато сте в болницата: съобщете незабавно на лекаря или сестра**
- **след като сте напуснали болницата: незабавно отидете в спешното отделение на най-близката болница**

- **Кръвоизлив** – много честа нежелана реакция. Може да доведе до усложнения като анемия (нисък брой на кръвните клетки) или хематом (поява на синина).
- **Алергични реакции**, като обрив (уртикария), сърбеж по цялото тяло, стягане в гърдите. Те са **нечести** реакции, които може да са сериозни или дори фатални.
- **Тромбоза** (кръвни съсиреци) – обща нежелана реакция, която може да причини сериозни или фатални усложнения като инфаркт.
- **Кръвоизлив и посиняване на пункционното място** (след ПКИ лечение), които може да са болезнени. Тези нежелани реакции са **често срещани**.

Ако получите някоя от следните (потенциално по-малко сериозни) нежелани реакции:

- **докато сте в болницата: съобщете на лекаря или сестра**
- **след като сте напуснали болницата: незабавно отидете в спешното отделение на най-близката болница**

Нечести нежелани реакции:

- **тежко** посиняване (което може да бъде причинено от намаление на броя на тромбоцитите в кръвта Ви. Може да възпрепятства нормалното съсирване на кръвта Ви)
- главоболие
- промяна на кръвното налягане
- промяна на сърдечната честота
- гадене и/или повръщане
- болка в гърба
- болка в гърдите
- задух
- обрив

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ANGIOX

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Angiox след срока на годност, отбелязан върху етикета и кутията след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лиофилизиран прах: Да не се съхранява над 25°C.

Приготвен разтвор: Да се съхранява в хладилник (2–8°C). Да не се замразява.

Разреден разтвор: Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

Разтворът трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

Лекарят ще провери разтвора и ще го изхвърли, ако съдържа видими частици или има промяна в цвета.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Angiox

- Активното вещество е бивалирудин.
- Всеки флакон съдържа 250 mg бивалирудин.
- След разтваряне, 1 ml съдържа 50 mg бивалирудин.
- След по-нататъшно разреждане, 1 ml съдържа 5 mg бивалирудин.

– Другите съставки са манитол и натриев хидроксид (за регулиране на рН).

Как изглежда Angiox и какво съдържа опаковката

Angiox е бял до почти бял прах в стъклен флакон.

Angiox се предлага в кутии от 10 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител:

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: + 800 843 633 26
или +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
vagy +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: + 800 843 633 26
nebo +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Malta

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
jew +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Danmark

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Nederland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
of +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Deutschland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Norge

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-post: Qchs.mi@quintiles.com

Eesti

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
või +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Ελλάδα

Ferrer-Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 5281700

España

Ferrer Farma, S.A.

Tel.: +34 93 600 37 00

France

The Medicines Company France SAS
Tél : + 800 843 633 26
ou + 33 1 47 55 30 70
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd
Sími : + 800 843 633 26
eða +41 61 564 1320
Netfang : Qchs.mi@quintiles.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd
Tel: + 800 843 633 26
o +41 61 564 1320
Email: Qchs.mi@quintiles.com

Κύπρος

The Medicines Company UK Ltd
Τηλ: + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tāl. + 800 843 633 26
vai +41 61 564 1320
E-pasts: Qchs.mi@quintiles.com

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd

Österreich

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Polska

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: + 800 843 633 26
lub +41 61 564 1320
Τηλ: +30 210 5281700
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Portugal

Ferrer-Azevedos, S.A.

Tel.: +351 21 444 96 00

România

The Medicines Company UK Ltd
Tel: + 800 843 633 26
sau +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
ali +41 61 564 1320
E-pošta: Qchs.mi@quintiles.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
alebo +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. + 800 8436 3326
tai +41 61 564 1320
S-posti: Qchs.mi@quintiles.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd
Tfn : + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-post : Qchs.mi@quintiles.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Tel. Nr.: + 800 843 633 26
arba +41 61 564 1320
El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

Дата на последно одобрение на листовката: 03/2010

Подробна информация за този продукт е а разположение на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu>