

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje bivalirudinum 250 mg.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml rekonstituovaného roztoku 50 mg bivalirudinu.

Po naředění obsahuje 1 ml naředěného roztoku 5 mg bivalirudinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

Bílý až naředlý lyofilizovaný prášek

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Angiox indikován jako antikoagulancium pro dospělé pacienty, kteří podstupují perkutánní koronární zákrok (PCI) včetně pacientů s infarktem myokardu s elevací ST úseku (STEMI), kteří podstupují primární PCI.

Angiox je dále určen k léčbě dospělých pacientů s nestabilní anginou pectoris/infarktem myokardu bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI), kteří jsou indikováni k neodkladné nebo časně intervenci.

Přípravek Angiox by měl být podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Angiox by měl podávat lékař, který má zkušenosti buď s postupy akutní koronární péče nebo s koronárními zákroky.

#### Dávkování

##### Pacienti podstupující PCI včetně primárního PCI

Doporučená dávka přípravku Angiox pro pacienty, kteří podstupují PCI, je intravenózní bolus v dávce 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta/hodinu, nejméně po celou dobu trvání operace. Podle aktuálního klinického stavu pacienta může infuze pokračovat i po zákroku PCI, a to až další 4 hodiny. Pokud to po dokončení infuze 1,75 mg/kg/h vyžaduje klinický stav pacienta, lze po dobu 4 až 12 hodin pokračovat v podávání snížené infuzní dávky 0,25 mg/kg/h.

Po primární PCI je nutné u pacientů pečlivě monitorovat projevy a příznaky shodné s ischemií myokardu.

### Pacienti s nestabilní anginou/infarktem myokardu bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI)

Doporučená počáteční dávka přípravku Angiox pro pacienty s ACS je bolus 0,1 mg/kg intravenózně, a dále pokračovat formou infuze v dávce 0,25 mg/kg/h. K farmakologické stabilizaci pacienta může být infuze 0,25 mg/kg/h podávána po dobu až 72 hod.

Pokud je následně pacient indikován k PCI, má být před výkonem podán další bolus přípravku v dávce 0,5 mg/kg bivalirudinu a dávka podávaná infuzí zvýšena na 1,75 mg/kg/h po dobu trvání zákroku. Po ukončení zákroku PCI, pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze po další 4-12 hodin podávat infuzí sníženou dávku 0,25 mg/kg/h.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (coronary artery bypass graft, CABG) bez mimotělního oběhu, má být intravenózní (i.v.) infuze bivalirudinu podávána až do doby zákroku. Těsně před zákrokem má být podán bolus 0,5 mg/kg a následně, po dobu trvání zákroku, má být infuzí podáváno 1,75 mg/kg/h.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (CABG) s použitím mimotělního oběhu, má být infuze bivalirudinu podávána až do doby 1 hodiny před plánovaným zákrokem. Pak je třeba infuzi přerušit a pacientovi má být dále podáván nefrakcionovaný heparin (UFH).

Bezpečnost a účinnost podání dávky Angioxu pouze formou jednorázového bolu, nebyly hodnoceny a tento postup není doporučen ani v případě plánovaného krátkého zákroku PCI.

K posouzení účinnosti bivalirudinu by měl být sledován aktivovaný koagulační čas (ACT).

Aby se předešlo možným nízkým hodnotám ACT, je vhodné před podáním rekonstituovaný a naředěný přípravek řádně promíchat a bolus podat rychlým vstříknutím do žíly.

Hodnoty ACT 5 minut po podání jednorázové dávky přípravku jsou v průměru 365 +/- 100 sekund. Pokud je 5minutová hodnota ACT nižší než 225 sekund, je třeba podat druhý bolus přípravku v dávce 0,3 mg/kg.

Jakmile je hodnota ACT vyšší než 225 sekund, není nutné žádné další sledování za předpokladu, že je dále přípravek řádně podáván infuzí 1,75 mg/kg/hod.

Arteriální kanylu (arteriální sheath) lze vyjmout z cévy 2 hodiny po ukončení infuze bivalirudinu a hodnoty ACT není nutné dále sledovat.

### *Ledvinová nedostatečnost*

Použití přípravku Angiox je kontraindikováno u pacientů s těžkou renální insuficiencí (GFR < 30 ml/min) a u pacientů závislých na dialýze (viz bod 4.3).

Dávka přípravku pro pacienty s ACS (0,1 mg/kg jako bolus, dále infuze 0,25 mg/kg/h) by neměla být pro pacienty s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí upravována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30 - 59 ml/min), kteří podstupují PCI (bez ohledu na to, zda byl podáván bivalirudin z indikace ACS nebo ne), se doporučuje snížit dávkování přípravku v infuzi na 1,4 mg/kg/h. Bolusová dávka by neměla být odlišná od doporučení popsaných pro indikaci ACS nebo PCI viz výše.

V průběhu PCI je u pacientů s renální insuficiencí doporučováno sledovat hodnoty srážlivosti, např. sledovat hodnoty ACT.

Hodnotu ACT je třeba zkontrolovat 5 minut po podání bolusu. Pokud je hodnota ACT (aktivovaného koagulačního času) menší než 225 sekund, doporučuje se podat druhý bolus v dávce 0,3 mg/kg a 5 minut po jeho podání znovu hodnotu ACT zkontrolovat.

### *Jaterní poruchy*

Dávky není nutné nijak upravovat. Farmakokinetické studie ukazují, že jaterní metabolismus bivalirudinu je omezený, proto nebyla bezpečnost a účinnost bivalirudinu speciálně prověřována u pacientů s jaterními poruchami.

### *Starší pacienti*

V případě starších pacientů je nutné z důvodu věkem podmíněného zhoršení renální funkce postupovat opatrně.

### *Dětsí pacienti*

Neexistuje odpovídající indikace pro použití přípravku Angiox u dětí mladších 18 let.

### *Použití s léčbou pomocí jiných antikoagulancií*

U pacientů se STEMI, kteří podstupují primární PCI, by standardní pomocná terapie před přijetím do nemocnice měla zahrnovat klopidogrel a může zahrnovat časné podání UFH (viz bod 5.1).

S podáváním přípravku Angiox lze začít 30 minut po ukončení intravenózního podávání nefrakcionovaného heparinu nebo 8 hodin po ukončení podkožního podávání nízkomolekulárního heparinu.

Přípravek Angiox lze používat v kombinaci s inhibitory GP IIb/IIIa. Více informací o použití bivalirudinu s inhibitory GP IIb/IIIa nebo bez něj naleznete v bodě 5.1.

### Způsob podání

Angiox je určen pro intravenózní (i.v.) podání.

Přípravek Angiox je třeba nejprve rekonstituovat. 1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 50 mg bivalirudinu. Takto rekonstituovaný přípravek je třeba dále naředit do celkového objemu 50 ml, takže výsledný naředěný roztok obsahuje 5 mg bivalirudinu/1 ml roztoku.

Před podáním je třeba rekonstituovaný a naředěný přípravek řádně promíchat.

Podrobné informace o způsobu podávání přípravku naleznete v bodě 6.6.

Přípravek Angiox je podáván nejprve jako bolus (rychlým vstříknutím do žíly) a dále formou intravenózní (i.v.) infuze. Příslušné dávky jsou stanoveny dle tělesné hmotnosti pacienta.

## **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Angiox je kontraindikován u pacientů s/se:

- známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, nebo na hirudiny
- aktivními projevy krvácení nebo se zvýšeným rizikem krvácení z důvodu poruch hemostázy a/nebo s ireverzibilními poruchami srážlivosti krve,
- těžkou nekontrolovanou hypertenzí,
- subakutní bakteriální endokarditidou,
- těžkou poruchou ledvin ( $GF < 30$  ml/min) a u dialyzovaných pacientů.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Angiox není určen pro intramuskulární podání. Přípravek nepodávejte intramuskulárně.

### Krvácení

Během léčby je třeba pozorně sledovat, zda pacient nevykazuje známky krvácení, a to zejména v případě, že je bivalirudin používán v kombinaci s jinými antikoagulanciemi (viz bod 4.5). I když v souvislosti s bivalirudinem většinou dochází ke krvácení v místě tepenné punkce, může u pacientů, u

kterých probíhá zákrok PCI, dojít v průběhu léčby ke krvácení v kterémkoliv místě. Známkou krvácení může být neočekávaný pokles hematokritu, hemoglobinu nebo krevního tlaku. Pokud krvácení nastane, nebo pokud je na něj podezření, je třeba léčbu ukončit.

Žádné antidotum bivalirudinu není známo, ale jeho účinky rychle odeznívají ( $T_{1/2}$  je 35 až 40 minut).

#### Použití v kombinaci s inhibitory krevních destiček nebo antikoagulancii

Při použití v kombinaci s antikoagulačními přípravky lze očekávat zvýšené riziko krvácení (viz bod 4.5). Při použití bivalirudinu v kombinaci s inhibítorem krevních destiček nebo antikoagulačním přípravkem je třeba pravidelně sledovat klinické a biologické parametry hemostázy.

U pacientů, kteří užívají warfarin a jsou léčeni bivalirudinem, je třeba sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalised Ratio, INR), aby se zajistilo, že se po ukončení léčby bivalirudinem hladiny vrátí k hodnotám před léčbou.

#### Přecitlivělost

V klinických studiích byly méně často hlášeny alergické reakce ( $\geq 1/1000$  až  $\leq 1/100$ ). Je ale třeba podniknout nezbytná opatření pro tyto situace. Pacienti by měli být informováni o prvních příznacích alergických reakcí včetně kopřivky, svědivé vyrážky, tísně na hrudi, sípotu, nízkého tlaku a anafylaxe. V případě šoku je třeba dodržovat současné léčebné postupy pro léčbu šoku. Anafylaxe včetně anafylaktického šoku s fatálními důsledky byly po uvedení přípravku na trh hlášeny velmi vzácně ( $\leq 1/10\,000$ ) (viz bod 4.8).

Jednoznačné protilátky proti bivalirudinu, vznikající v souvislosti s léčbou, jsou vzácné a nebyly dány do souvislosti s klinickým průkazem alergických nebo anafylaktických účinků. U pacientů, kterým byl dříve podáván lepirudin a kteří si proti němu vytvořili protilátky, je třeba postupovat opatrně.

#### Akutní trombóza stentu

Akutní trombóza stentu (do 24 hodin) byla pozorována u pacientů se STEMI, kteří podstupují primární PCI a kteří byli léčeni revaskularizací cílové cévy (Target Vessel Revascularisation, TVR), viz body 4.8 a 5.1. Pacienti by měli zůstat alespoň 24 hodin ve zdravotnickém zařízení, které je schopno zvládat ischemické komplikace a po primárním PCI je u nich nutné pečlivě monitorovat projevy a příznaky shodné s ischemií myokardu.

#### Brachyterapie

Během gama brachyterapie s použitím přípravku Angiox byla v průběhu terapie pozorována tvorba krevních sraženin.

Při beta brachyterapii je třeba přípravek Angiox podávat opatrně.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Byly provedeny studie působení přípravku s inhibitory krevních destiček včetně kyseliny acetylsalicylové, tiklopidinu, klopidogrelu, abciximabu, eptifibatidu nebo tirofibanu. Výsledky nenasvědčují tomu, že by docházelo k farmakodynamickým interakcím s těmito léčivými přípravky.

Při použití přípravku v kombinaci s protisrážlivými přípravky (heparin, warfarin, trombolytika nebo antiagregační léčiva) lze na základě znalosti mechanismu jejich účinku očekávat zvýšení rizika krvácení.

V každém případě by měly být při použití bivalirudinu v kombinaci s inhibitory krevních destiček nebo antikoagulancii pravidelně sledovány klinické a biologické parametry hemostázy.

## 4.6 Těhotenství a kojení

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání bivalirudinu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech jsou nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Angiox by neměl být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje podávání bivalirudinu.

### Kojení

Není známo, zda bivalirudin vylučuje do mateřského mléka. U kojících matek je třeba při podávání přípravku Angiox postupovat opatrně.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Ve všech klinických studiích byly údaje o krvácení shromažďovány odděleně od údajů o nežádoucích reakcích na léčivo a jsou shrnuty v tabulce 8 společně s definicemi krvácení použitými v jednotlivých studiích.

Studie HORIZONS (*pacienti se STEMI, kteří podstupují primární PCI*)

Následující údaje o výskytu nežádoucích účinků jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s použitím bivalirudinu u pacientů se STEMI, kteří podstupují primární PCI; 1800 pacientů bylo randomizováno pouze na bivalirudin, 1802 pacientů bylo randomizováno na heparin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji ve skupině s heparinem a inhibitorem GP IIb/IIIa než ve skupině léčené bivalirudinem.

Celkem u 55,1 % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda a u 8,7 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek na léčivo. Nežádoucí účinky na bivalirudin jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v tabulce 1. Výskyt trombózy stentu do prvních 24 hodin byl 1,5 % u pacientů, kterým byl podáván bivalirudin oproti 0,3 % u pacientů, kterým byl podáván UFH plus inhibitor GP IIb/IIIa ( $p = 0,0002$ ). Po akutní trombóze stentu došlo ke dvěma úmrtím, a to k jednomu úmrtí v každém rameni studie. Výskyt trombózy stentu od 24 hodin do 30 dnů byl 1,2 % u pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, oproti 1,9 % u pacientů, kterým byl podáván UFH plus plus inhibitor GP IIb/IIIa ( $p = 0,1553$ ). Po subakutní trombóze stentu došlo celkem k 17 úmrtím, ke 3 v rameni s bivalirudinem a ke 14 v rameni s UFH plus inhibitorem GP IIb/IIIa. Ve výskytu trombózy stentu v jednotlivých ramenech léčby po 30 dnech ( $p = 0,3257$ ) a po 1 roce ( $p = 0,7754$ ) nebyl statisticky významný rozdíl.

### *Krevní destičky, krvácení a srážlivost*

K velkému i malému krvácení docházelo ve studii HORIZONS často ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Výskyt velkého a malého krvácení byl významně nižší u pacientů léčených bivalirudinem oproti pacientům užívajícím heparin s inhibitorem GP IIb/IIIa. Výskyt velkého krvácení je uveden v tabulce 8.

K velkému krvácení docházelo nejčastěji v místě zavedení kanyly. Nejčastější příhodou byl vznik hematomu o průměru do 5 cm v místě zavedení kanyly.

Ve studii HORIZONS byla trombocytopenie hlášena u 26 pacientů (1,6 %) léčených bivalirudinem a u 67 pacientů (3,9 %) léčených heparinem plus inhibitorem GP IIb/IIIa. Všichni tito pacienti léčení bivalirudinem dostávali zároveň kyselinu acetylsalicylovou, všichni kromě 1 dostávali klopidogrel a 15 rovněž dostávalo inhibitor GP IIb/IIIa.

**Tabulka 1. Studie HORIZONS; údaje o výskytu nežádoucích účinků**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1000 až ≤1/100)</b>	<b>Vzácné ≥1/10 000 až ≤1/1000</b>
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie, trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému		Přecitlivělost včetně anafylaktické reakce a šoku a případů končících úmrtím	
Poruchy nervového systému		Nitrolební krvácení	Bolest hlavy
Srdeční poruchy		Angina pectoris, koronární arteriální trombóza	
Cévní poruchy	Velké krvácení v kterémkoli místě, včetně případů končících úmrtím, malé krvácení	Hematom, hypotenze	Cévní pseudoaneurysma
Gastrointestinální poruchy		Retroperitoneální krvácení, hemateméza, krvácení do gastrointestinálního traktu, meléna, nevolnost	Krvácení do jícnu, peritoneální krvácení, retroperitoneální hematom, zvracení
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza, epistaxe, pulmonární krvácení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Ekchymóza		Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolesti v tříslech
Poranění, otrava a procedurální komplikace	Trombóza koronárního stentu včetně případů končících úmrtím, hematom v místě vpichu do cévy, krvácení v místě vpichu do cévy		
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie	

### Studie ACUITY (pacienti s nestabilní anginou/infarktem myokardu bez elevace úseku ST)

Následující údaje o výskytu nežádoucích účinků jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s použitím bivalirudinu u 13 819 pacientů s ACS; pacienti byli randomizováni na 4 612 pacientů, kterým byl podáván pouze bivalirudin, na 4 604 pacientů, kterým byl podáván bivalirudin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa a dále na 4 603 pacientů, kterým byl podán nefracionovaný heparin nebo enoxaparin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. K nežádoucím účinkům docházelo častěji u žen a u pacientů starších 65 let než u mladších pacientů a u mužů, a to jak v rameni, kde byl podáván bivalirudin, tak v rameni, kde byl podáván heparin.

U přibližně 23,2 % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda a u 2,1 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek. Nežádoucí účinky bivalirudinu jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v tabulce 2.

#### *Krevní destičky, krvácení a srážlivost*

Ve studii ACUITY byly údaje o krvácení shromážděny odděleně od nežádoucích účinků.

Ve studii ACUITY bylo velké krvácení definováno jako některé z následujících: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, intraokulární krvácení, krvácení v místě přístupu vyžadující radiologickou nebo chirurgickou intervenci, hematoma v místě vpichu o průměru  $\geq 5$  cm, pokles koncentrace hemoglobinu  $\geq 4$  g/dl, aniž byl nalezen zdroj krvácení, pokles koncentrace hemoglobinu  $\geq 3$  g/dl se známým zdrojem krvácení, reoperace pro krvácení nebo podání jakéhokoliv transfuzního přípravku. Malé krvácení bylo definováno jako jakékoliv zjištěné krvácení, které nesplňovalo kritéria definovaná pro velké krvácení. K malému krvácení docházelo velmi často ( $\geq 1/10$ ), k velkému krvácení často ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Frekvence velkých krvácení jsou uvedeny v tabulce 8 pro populaci indikovanou k léčbě a v tabulce 10 pro populaci léčenou dle protokolu (pacienti léčení klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou). K velkému i malému krvácení docházelo významně méně často v rameni se samotným bivalirudinem než v rameni, kde byla podávána kombinace heparinu a inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa a v rameni, kde byl podáván bivalirudin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Podobné snížení krvácení bylo pozorováno u pacientů, kde byla terapie heparinem změněna na terapii bivalirudinem (N = 2 078).

Velké krvácení se nejčastěji objevovalo v místě zavedení kanyly. Dalšími méně často pozorovanými místy krvácení, kde se krvácení vyskytovalo s frekvencí větší než 0,1 % (méně často), byla „ostatní“ místa vpichu, retroperitoneální prostor, gastrointestinální trakt, uši, nos nebo hrdlo.

U 10 pacientů účastnících se studie ACUITY a léčených bivalirudinem byla pozorována trombocytopenie (0,1 %). Většina těchto pacientů užívala současně kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel a 6 z 10 pacientů také inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Mortalita v této skupině byla nulová.

**Tabulka 2. Studie ACUITY; údaje o výskytu nežádoucích účinků**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Velmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥ 1/1000 až ≤ 1/100)</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10 000 až ≤ 1/1000</b>
Poruchy krve a lymfatického systému			Zvýšení hodnot INR, trombocytopenie, anémie.	
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost včetně anafylaktické reakce a šoku a případů končících úmrtím	
Poruchy nervového systému			Bolesti hlavy	Nitrolební krvácení
Poruchy ucha a labyrintu				Krvácení z ucha
Srdeční poruchy				Bradykardie, perikardiální krvácení
Cévní poruchy	Malé krvácení v kterémkoli místě	Velké krvácení v kterémkoli místě, včetně případů končících úmrtím, trombóza včetně případů končících úmrtím	Hypotenze	Cévní pseudoaneurysma
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe	Faryngeální krvácení, hemoptýza
Gastrointestinální poruchy			Krvácení do gastrointestinálního traktu, krvácení dásní, nevolnost, retroperitoneální krvácení, meléna, zvracení	Hemateméza
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Ekchymóza		Vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolesti na hrudi, bolesti zad, bolesti v tříslech	
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu do cévy, hematoma v		Hematoma v místě vpichu do cévy > 5 cm	Reakce v místě vpichu

	místě vpichu do cévy < 5 cm			
--	-----------------------------	--	--	--

### Studie REPLACE-2 (pacienti podstupující PCI)

Následující údaje o výskytu nežádoucích účinků jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s podáváním bivalirudinu u 6 000 pacientů. U těchto pacientů byl proveden perkutánní koronární zákrok (PCI), přičemž polovině z nich byl podáván bivalirudin (REPLACE- 2). K nežádoucím účinkům docházelo častěji u žen a u pacientů starších 65 let než u mladších pacientů a u mužů, a to jak v rameni, kde byl podáván bivalirudin, tak v rameni, kde byl podáván heparin.

U přibližně 30 % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda a u 3 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek. Nežádoucí účinky bivalirudinu jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v tabulce 3.

#### *Krevní destičky, krvácení a srážlivost*

Ve studii REPLACE-2 byly údaje o krvácení hodnoceny odděleně od nežádoucích účinků. Frekvence velkého krvácení ve skupině intent-to-treat jsou uvedeny v tabulce 8.

Velké krvácení bylo definováno jako některé z následujících: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, ztráta krve vyžadující transfuzi nejméně dvou jednotek plné krve nebo podání erymasy, dále krvácení vedoucí k poklesu hemoglobinu o více než 3 g/dl nebo pokles hemoglobinu o více než 4 g/dl (nebo pokles hodnoty hematokritu o 12 %), aniž byl nalezen zdroj krvácení. Malé krvácení bylo definováno jako jakékoliv zjištěné krvácení, které nespĺňovalo kritéria definovaná pro velké krvácení. K malému krvácení docházelo velmi často ( $\geq 1/10$ ), k velkému krvácení často ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

K malému i velkému krvácení docházelo významně méně často v rameni s bivalirudinem než v rameni, kde byla podávána kombinace heparinu a inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa. Velké krvácení se nejčastěji objevovalo v místě zavedení kanyly. Dalšími méně často pozorovanými místy krvácení, kde se krvácení vyskytovalo s frekvencí větší než 0,1 % (méně často), byla „ostatní“ místa vpichu, retroperitoneální prostor, gastrointestinální trakt, uši, nos nebo hrdlo.

Ve studii REPLACE-2 došlo k trombocytopenii u 20 pacientů léčených bivalirudinem (0,7 %). Většinu těchto pacientů byla zároveň podávána kyselina acetylsalicylová a klopidogrel a 10 z 20 pacientů byl rovněž podáván inhibitor GP IIb/IIIa. Úmrtnost u těchto pacientů byla nulová.

**Tabulka 3. Studie REPLACE-2; údaje o výskytu nežádoucích účinků**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Velmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥ 1/1000 a ≤ 1/100)</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10 000 až ≤ 1/1000</b>
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anémie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita včetně anafylaktické reakce a šoku a případů končících úmrtím	
Poruchy nervového systému			Bolesti hlavy	Nitrolební krvácení
Poruchy ucha a labyrintu				Krvácení z ucha
Srdeční poruchy			Angina pectoris, perikardiální krvácení, ventrikulární tachykardie, bradykardie	
Cévní poruchy	Malé krvácení v jakémkoli místě	Velké krvácení v jakémkoli místě včetně případů končících úmrtím, trombóza včetně případů končících úmrtím	Hypotenze, cévní poruchy, cévní anomálie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe, faryngeální krvácení, dušnost, hemoptýza	
Gastrointestinální poruchy			Nevolnost, krvácení dásní, zvracení, retroperitoneální krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka, kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Bolesti zad	
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Krvácení v místě vpichu do cévy, bolest v místě vpichu, bolest na hrudi, krvácení v místě vpichu injekce	
---	--	--	--	--

#### 4.9 Předávkování

V klinických studiích byly hlášeny případy až desetinásobného překročení doporučené dávky. Také byly zaznamenány případy podání jednorázových bolusů bivalirudinu až 7,5 mg/kg. V některých případech předávkování bylo pozorováno krvácení.

V případě předávkování bivalirudinem je třeba léčbu okamžitě přerušit a sledovat, zda u pacientů nedochází k příznakům krvácení.

V případě velkého krvácení je třeba léčbu bivalirudinem okamžitě přerušit. Neexistuje žádné známé antidotum bivalirudinu, ale bivalirudin lze z organismu odstranit hemodialýzou.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přímý inhibitor trombinu, ATC kód: B01AE06.

Přípravek Angiox obsahuje bivalirudin, což je přímý a specifický inhibitor trombinu, který se váže současně na katalytické vazebné místo a na anionové vazebné místo volného i vázaného trombinu.

Trombin hraje hlavní roli v trombotickém procesu a slouží k rozložení fibrinogenu na monomery fibrinu a k aktivaci faktoru XIII na XIIIa. Umožňuje tak fibrinu vytvořit kovalentně provázaný systém, který trombus stabilizuje. Trombin také aktivuje faktory V a VIII a vyvolává tak další generování trombinu a aktivuje krevní destičky tím, že stimuluje jejich agregaci a uvolňování jejich součástí. Bivalirudin tyto účinky trombinu zpomaluje.

Vazba bivalirudinu na trombin, a tedy jeho aktivita, je reverzibilní proces, protože trombin pomalu štěpí vazbu Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> bivalirudinu, což má za následek obnovení účinku trombinu. Bivalirudin tedy na počátku funguje jako kompletní nekompetitivní inhibitor trombinu, ale postupně se stává kompetitivním inhibitorem, který umožní původně inhibovaným molekulám trombinu interagovat s dalšími složkami srážení a koagulaci v případě potřeby obnovit.

*In vitro* studie ukázaly, že bivalirudin inhibuje jak volný trombin, tak i trombin vázaný. Účinek bivalirudinu neklesá a bivalirudin není neutralizován látkami uvolňovanými krevními destičkami.

*In vitro* studie rovněž ukázaly, že bivalirudin prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT) a protrombinový čas (PT) normální lidské plazmy v závislosti na koncentraci a že bivalirudin neindukuje agregaci krevních destiček ve srovnání se séry pacientů s diagnostikovaným syndromem heparin-indukované trombocytopenie/trombózy (HIT/HITTS).

U zdravých dobrovolníků a pacientů bivalirudin vyvolává antikoagulační aktivitu závislou na dávce a koncentraci, jak ukazuje prodloužení testů ACT, aPTT, PT, INR a TT. Intravenózní podávání bivalirudinu vede k měřitelné inhibici koagulace během několika minut.

Farmakodynamické účinky bivalirudinu mohou být posouzeny koagulačním vyšetřením, včetně testů ACT. Hodnota ACT pozitivně koreluje s dávkou a plazmatickou koncentrací podaného bivalirudinu.

Údaje získané na 366 pacientech ukazují, že test ACT není ovlivněn současnou léčbou s použitím inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa.

V klinických studiích bylo prokázáno, že bivalirudin zajišťuje dostatečný antikoagulační účinek při PCI zákroku.

#### Studie HORIZONS (pacienti se STEMI, kteří podstupují primární PCI)

Studie HORIZONS byla prospektivní dvouramenná, jednoduše zaslepená randomizovaná multicentrická studie ke stanovení bezpečnosti a účinnosti bivalirudinu u pacientů se STEMI, kteří podstupují primární PCI s implantací stentu s pomalým uvolňováním paklitaxalu (TAXUS™) nebo jinak identického holého kovového stentu (Express2™). Celkem bylo randomizováno 3 602 pacientů, kterým byl podáván buď bivalirudin (1 800 pacientů) nebo nefrakcionovaný heparin plus inhibitor GP IIb/IIIa (1 802 pacientů). Všem pacientům byla podávána kyselina acetylsalicylová a klopidogrel, přičemž dvěma třetinám pacientů (cca 64 %) byla podána počáteční dávka 600 mg klopidogrelu a jedné třetině počáteční dávka 300 mg klopidogrelu. Cca 66 % pacientů bylo předloženo nefrakcionovaným hepariem.

Dávka bivalirudinu použitá ve studii HORIZONS byla stejná jako ve studii REPLACE-2 (bolus 0,75 mg/kg, po němž následovala infuze 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti za hodinu). Celkem 92,9 % léčených pacientů podstoupilo primární PCI, který představoval primární strategii jejich léčby.

Analýza a výsledky studie HORIZONS po 30 dnech u celkové populace (ITT) jsou uvedeny v tabulce 4. Výsledky po 1 roce odpovídaly výsledkům po 30 dnech.

Definice krvácení a výsledky studie HORIZONS jsou uvedeny v tabulce 8.

**Tabulka 4. Výsledky studie HORIZONS po 30 dnech (populace indikovaná k léčbě, ITT)**

Koncový bod	Bivalirudin (%)	Nefrakcionovaný heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (%)	Relativní riziko [95 % CI]	Hodnota p*
	N = 1 800	N = 1 802		
<b><u>Všechny účinky po 30 dnech</u></b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Velké krvácení <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,0001
<b>Ischemické složky</b>				
Úmrtí ze všech příčin	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
Ischemická revaskularizace cílové cévy	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Mrtvice	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

\*Hodnota p superiority. <sup>1</sup> Vážná nežádoucí srdeční a ischemická událost (MACE) byla definována jako výskyt některého z těchto stavů: smrt, reinfarkt, mrtvice nebo ischemická revaskularizace cílové cévy. <sup>2</sup> Velké krvácení bylo definováno pomocí stupnice krvácení ACUITY.

Studie ACUITY (pacienti s nestabilní anginou/infarktem myokardu bez elevace segmentu ST (UA/NSTEMI))

Studie ACUITY byla prospektivní randomizovaná otevřená studie podávání bivalirudinu s (rameno B) nebo bez (rameno C) současného podávání inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa, ve srovnání s podáváním nefrakcionovaného heparinu nebo enoxaparinu s inhibitorem glykoproteinu IIb/IIIa (rameno A) u 13819 vysoce rizikových pacientů s ACS.

V rameni B a C studie ACUITY byla doporučena iniciální postrandomizační dávka bivalirudinu i.v bolus 0,1 mg/kg, a dále kontinuální infuze 0,25 mg/kg/h během angiografie nebo dle klinické potřeby.

Pacientům, kteří byli indikováni k PCI, byl podán i.v. bolus 0,5 mg/kg bivalirudinu a rychlost infuze byla zvýšena na 1,75 mg/kg/h.

V rameni A studie ACUITY byl podán nefrakcionovaný heparin (UFH) nebo enoxaparin v souladu s pokyny pro postupy u ACS pro pacienty s UA a NSTEMI. Pacienti v rameni A a B byli také randomizováni pro čas podání inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa, a to buď předem v době randomizace (před angiografií) nebo při PCI. Celkem 356 (7,7 %) pacientům randomizovaným v rameni C byl též podán inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa.

Pacienti se znaky vysokého rizika byli ve studii ACUITY rozloženi rovnoměrně ve všech třech ramenech. Přibližně 77 % pacientů mělo opakovaně ischemii, asi 70% pacientů dynamické změny EKG nebo zvýšené srdeční biomarkery, asi 28 % pacientů mělo diabetes a přibližně 99 % pacientů podstoupilo angiografii do 72 hodin.

Po angiografickém vyšetření byli pacienti indikováni k další léčbě (33 %), k PCI zákroku (56 %) nebo CABG (11 %). K doplňkové antiagregační léčbě bylo ve studii použito podání kyseliny acetylsalicylové a klopidoogrelu.

Primární analýzu a výsledky studie ACUITY po 30 dnech a po 1 roce pro sledovanou populaci (ITT) a pro pacienty kterým byla dle protokolu podávána kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel (před angiografií nebo před PCI) dokumentuje tabulka 5 a 6.

**Tabulka 5. Studie ACUTY; rozdíly mezi riziky složených ischemických cílových parametrů a jejich komponent po 30 dnech a po 1 roce v celé sledované populaci (ITT)**

	Celá sledovaná populace (ITT)				
	Rameno A UFH/enox +inhibitor glykoprotein uIIb/IIIa (N=4603) %	Rameno B bival +inhibitor glykoprotein u IIb/IIIa (N=4604) %	B – A Riziko změn (95 % CI)	Rameno C Pouze bival (N=4612) %	C – A Rozdíl v riziku (95 % CI)
<b>Po 30 dnech</b>					
Všechny ischemie	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Úmrtí	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
IM	4,9	5,0	0,04 (-0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
Neplánovaná revaskularizace	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
<b>Po 1 roce</b>					
Všechny ischemie	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Úmrtí	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
IM	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Neplánovaná revaskularizace	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

**Tabulka 6. Studie ACUITY; rozdíly mezi riziky složených cílových parametrů ischemie a jejich komponent po 30 dnech a po 1 roce u pacientů, kteří užívali aspirin a klopidogrel dle protokolu\***

	Pacienti, kteří užívali aspirin a klopidogrel dle protokolu*				
	Rameno A UFH/enox +inhibitor glykoprotein uIIb/IIIa (N=2842) %	Rameno B bival +inhibitor glykoprotein uIIb/IIIa (N=2924) %	B – A Rozdíly v riziku (95 % CI)	Rameno C Pouze bival (N=2911) %	C – A Rozdíly v riziku (95 % CI)
<b>Po 30 dnech</b>					
Všechny ischemie	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Úmrtí	1,4	1,4	-0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
IM	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
Neplánovaná revaskularizace	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
<b>Po 1 roce</b>					
Všechny ischemie	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Úmrtí	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
IM	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Neplánovaná revaskularizace	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

\*klopidogrel před angiografií nebo před PCI

Incidence krvácivých příhod podle stupnice ACUITY a TIMI po 30 dnech pro populaci indikovanou k léčbě ukazuje tabulka 8. Incidence krvácivých příhod podle stupnice ACUITY a TIMI po 30 dnech pro pacienty, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel dle protokolu, ukazuje tabulka 9. Výhoda bivalirudinu před UFH/enoxaparinem plus inhibítorem GP IIb/IIIa z pohledu krvácivých událostí byla pozorována pouze v rameni s monoterapií bivalirudinem.

#### Studie REPLACE-2 (pacienti podstupující PCI)

Výsledky po 30 dnech vycházející z čtyřnásobných a trojnásobných koncových bodů z randomizované, dvojité zaslepené studie na více než 6 000 pacientů podstupujících PCI (REPLACE-2) jsou uvedeny v tabulce 7. Definice krvácení a výsledky studie REPLACE-2 jsou uvedeny v tabulce 8.

**Tabulka 7. Výsledky studie REPLACE-2: koncové body po 30 dnech (v celé sledované populaci – ITT – a v populaci léčené dle protokolu)**

Koncový bod	Celá léčená populace		Dle protokolu	
	bivalirudin (N=2994) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N=3008) %	bivalirudin (N=2902) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2882) %
Čtyřnásobný koncový bod	9,2	10,0	9,2	10,0
Trnojásobný koncový bod*	7,6	7,1	7,8	7,1
Složky:				
Úmrtí	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarkt myokardu	7,0	6,2	7,1	6,4
Velké krvácení** (podle kritérií jiných než TIMI – viz bod 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Urgentní revaskularizace	1,2	1,4	1,2	1,3

\* nezahrnuje složku velkého krvácení. \*\*p < 0,001

**Tabulka 8. Výskyt velkého krvácení v klinických studiích bivalirudinu po 30 dnech u celé léčené populace**

	Bivalirudin (%)			Bival + inhibitor GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox <sup>1</sup> + inhibitor GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
<b>Protokole m definované velké krvácení</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Velké krvácení dle TIMI (jiné než CABG)</b>	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoxaparin byl použit ke srovnání jen ve studii ACUITY.

**Tabulka 9. Studie ACUITY; krvácivé příhody do 30. dne u pacientů, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel dle protokolu\***

	UFH/enox + inhibitor GP IIb/IIIa (N= 2 842) %	Bival + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2 924) %	Jen bival (N=2 911) %
Velké krvácení dle stupnice ACUITY	5,9	5,4	3,1
Velké krvácení dle stupnice TIMI	1,9	1,9	0,8

\*klopidogrel před angiografií nebo před PCI

## **Definice krvácení**

Velké krvácení bylo ve studii REPLACE-2 definováno jako výskyt některého z těchto stavů: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, ztráta krve vedoucí k transfuzi alespoň dvou jednotek plné krve nebo erymasy, nebo krvácení vedoucí k poklesu koncentrace hemoglobinu o více než 3 g/dl, nebo pokles koncentrace hemoglobinu o více než 4 g/dl (nebo 12 % hematokritu), aniž by byl nalezen zdroj krvácení.

Velké krvácení bylo ve studii ACUITY definováno jako některé z následujících stavů: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, intraokulární krvácení, krvácení v místě přístupu vyžadující radiologickou nebo chirurgickou intervenci, hematom v místě vpichu o průměru  $\geq 5$  cm, pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 4$  g/dl, aniž byl nalezen zdroj krvácení, pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 3$  g/dl, byl-li nalezen zdroj krvácení, reoperace pro krvácení, podání jakéhokoliv transfuzního přípravku.

Velké krvácení bylo ve studii HORIZONS rovněž definováno podle stupnice ACUITY. Velké krvácení ve studii TIMI bylo definováno jako nitrolební krvácení, nebo pokles koncentrace hemoglobinu o  $\geq 5$  g/dl.

### **Poheparinová trombocytopenie (heparin-induced thrombocytopenia -HIT) a syndrom poheparinové trombocytopenie-trombózy (HIT/HITTS)**

Klinické studie na malém počtu pacientů poskytly omezené informace o použití přípravku Angiox u pacientů se syndromem HIT/HITTS.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Byly hodnoceny farmakokinetické vlastnosti bivalirudinu a byla prokázána souvislost s pacienty, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci a s pacienty s ACS.

**Absorpce:** Biologická dostupnost bivalirudinu po intravenózním podání je kompletní a okamžitá. Střední koncentrace bivalirudinu v rovnovážném stavu při konstantní intravenózní infuzi 2,5 mg/kg/hod je 12,4  $\mu$ g/ml.

**Distribuce:** Bivalirudin je rychle distribuován mezi plazmou a extracelulární tekutinou. Objem distribuce v rovnovážném stavu je 0,1 l/kg. Bivalirudin se neváže na plazmatické proteiny (jiné než trombin) nebo na červené krvinky.

**Biotransformace:** Protože je bivalirudin peptid, předpokládá se, že se katabolizuje na aminokyseliny s jejich následnou recyklací v těle. Bivalirudin je metabolizován proteázami včetně trombinu. Hlavní metabolit, který je výsledkem štěpení vazby Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> v N-terminální sekvenci trombinu, není aktivní z důvodu ztráty afinity k vazebnému místu katalytického účinku trombinu. Asi 20 % bivalirudinu se vyloučí močí v nezměněné formě.

**Eliminace:** Profil koncentrace v závislosti na čase po intravenózním podání je dobře popsán dvoukompartmentovým modelem. Eliminace probíhá podle procesu prvního řádu s terminálním poločasem 25  $\pm$  12 minut u pacientů s normální funkcí ledvin. Odpovídající clearance je přibližně 3,4  $\pm$  0,5 ml/min/kg.

**Jaterní nedostatečnost:** Farmakokinetika bivalirudinu nebyla studována u pacientů s nedostatečností jater, ale neočekává se, že nebude změněna, protože bivalirudin není metabolizován jaterními enzymy, jako jsou izoenzymy cytochromu P-450.

**Nedostatečnost ledvin:** Systémová clearance bivalirudinu se snižuje s klesající glomerulární filtrací (GF). Clearance bivalirudinu je podobná u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů s lehkou poruchou ledvin. Clearance je snížena asi o 20 % u pacientů se středně závažnou nebo s těžkou poruchou ledvin a o 80 % u pacientů, u kterých je nutná dialýza (tabulka 10).

**Tabulka 10. Farmakokinetické parametry bivalirudinu u pacientů s normální a se sníženou funkcí ledvin**

<b>Funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace)</b>	<b>Clearance (ml/min/kg)</b>	<b>Poločas (minuty)</b>
Normální funkce ledvin ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Lehká ledvinová porucha (60-89 ml/min)	3,4	22
Středně těžká ledvinová porucha (30-59 ml/min)	2,7	34
Těžká ledvinová porucha (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacienti závislí na dialyzační léčbě (mimo dialýzu)	1,0	3,5 hodin

U pacientů s ledvinovou nedostatečností by měly být během podávání přípravku Angiox sledovány parametry srážlivosti, jako je například aktivovaný koagulační čas (ACT).

Starší osoby: Farmakokinetika byla posuzována u starších pacientů v rámci farmakokinetické studie ledvin. Dávky pro tuto věkovou skupinu by se měly upravovat na základě funkcí ledvin, viz bod 4.2.

Pohlaví: Pohlaví nemá na farmakokinetiku bivalirudinu vliv.

Hmotnost: Bivalirudin se dává podle tělesné hmotnosti v mg/kg.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita na zvířatech při opakované nebo kontinuální expozici (1 den až 4 týdny při úrovni expozice až desetkrát vyšší než klinická koncentrace plazmy v rovnovážném stavu) byla omezena na vystupňované farmakologické účinky. Porovnání studií s jednorázovým a opakovaným podáváním ukázalo, že toxicita byla primárně spojená s dobou trvání expozice. Veškeré nežádoucí účinky, primární i sekundární, které byly výsledkem nadměrného farmakologického účinku, byly reverzibilní. Nežádoucí účinky, způsobené dlouhodobým fyziologickým stresem v důsledku nehomeostatického stavu koagulace, nebyly po krátkodobé expozici srovnatelné s dobou klinického používání zjištěny, a to ani při mnohem vyšších dávkách.

Bivalirudin je určen ke krátkodobému podávání, a proto nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém kancerogenním potenciálu bivalirudinu. Bivalirudin však nebyl mutagenní ani klastogenní ve standardních rozborech sledujících takovéto účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol

Roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH).

### **6.2 Inkompatibility**

Následující léčivé přípravky by neměly být podávány ve stejné intravenózní infuzi jako bivalirudin, protože způsobují zakalení, tvorbu mikročástic nebo hrubých částic: altepláza, amiodaron HCl, amfotericin B, chlorpromazin HCl, diazepam, prochlorperazin- edisylát, retepláza, streptokináza a vankomycin HCl.

Následujících šest léčivých přípravků vykazuje inkompatibilitu s bivalirudinem závislou na koncentraci dávky. V tabulce 11 jsou shrnuty kompatibilní a nekompatibilní koncentrace těchto sloučenin. Léčivé přípravky nekompatibilní s bivalirudinem ve vyšších koncentracích jsou:

dobutamin-hydrochlorid, famotidin, haloperidol laktát, labetalol-hydrochlorid, lorazepam a promethazin HCl.

**Tabulka 11. Léčivé přípravky s inkompatibilitou na bivalirudin závislou na koncentraci dávky**

Léčivé přípravky s inkompatibilitou závislou na koncentraci dávky	Kompatibilní koncentrace	Inkompatibilní koncentrace
Dobutamin- hydrochlorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol-laktát	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol- hydrochlorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazin- hydrochlorid	2 mg/ml	25 mg/ml

### 6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 - 8 °C.

Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

Angiox je dodáván ve formě lyofilizovaného prášku v 10ml skleněných injekčních lahvičkách pro jednorázové použití (Typ 1) uzavřených butylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Angiox je k dispozici v balení po 2 a 10 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### Pokyny pro přípravu

Při přípravě a podávání přípravku Angiox je třeba dodržovat zásady asepse. Přidejte 5 ml sterilní vody na injekce do jedné injekční lahvičky přípravku Angiox a jemně injekční lahvičkou otáčejte, dokud se všechny prášek úplně nerozpustí a roztok není průzračný.

Z injekční lahvičky odeberte 5 ml rekonstituovaného roztoku a dále nařed'te 5 % roztoku glukózy na injekce nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekce tak, aby celkový objem takto připraveného roztoku byl 50 ml a výsledná koncentrace bivalirudinu byla 5 mg/ml.

Rekonstituovaný/naředěný roztok je třeba prohlédnout a zjistit, zda neobsahuje částice a zda se nezměnila jeho barva. Roztoky obsahující částice nepoužívejte.  
Rekonstituovaný/naředěný roztok je průzračný až mírně opalescenční, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
VELKÁ BRITÁNIE

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/289/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

20.09.2004/20.09.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11/2009

Podrobné informace o tomto produktu jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) na adrese <http://www.emea.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Německo

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

### **• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

### **• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

### **• DALŠÍ PODMÍNKY**

*Plán řízení rizik*

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak je schváleno ve verzi 8 plánu řízení rizik (RMP – Risk Management Plan), uvedeného v modulu 1.8.2 žádosti o registraci přípravku, a jakékoliv další aktualizaci RMP schválené CHMP (Výbor pro humánní léčivé přípravky).

Jak je uvedeno v pokynu CHMP pro plán řízení rizik u humánních léčivých přípravků má být aktualizovaný RMP předkládán současně s další periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti – Periodic Safety Update Report (PSUR).

Kromě toho má být aktualizovaný RMP předložen:

- v případě získání nových informací, které mohou mít dopad na současnou specifikaci bezpečnosti, plán farmakovigilance nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- na žádost EMEA.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení po 2 injekčních lahvičkách).**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku bivalirudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 injekční lahvička obsahuje 250 mg bivalirudinu.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudinu.  
Po naředění obsahuje 1 ml 5 mg bivalirudinu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Mannitol, 2% roztok hydroxidu sodného.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku  
2 injekční lahvičky

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok. Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky musí být zlikvidovány.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
VELKÁ BRITÁNIE

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/04/289/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení po 10 injekčních lahvičkách).**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku bivalirudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 injekční lahvička obsahuje 250 mg bivalirudin.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudin.  
Po naředění obsahuje 1 ml 5 mg bivalirudin.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Mannitol, 2% roztok hydroxidu sodného

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku  
10 injekčních lahviček

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok. Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky musí být zlikvidovány.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
VELKÁ BRITÁNIE

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/04/289/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.  
bivalirudinum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

250 mg

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE**  
**Angiox 250 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.**  
bivalirudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat**

- Ponechejte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Angiox a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Angiox používat
3. Jak se přípravek Angiox používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Angiox uchovávat.
6. Další informace

## **1. CO JE ANGIOX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Angiox obsahuje látku zvanou bivalirudin, což je antitrombotikum. Antitrombotika jsou léky, které zabraňují tvorbě krevních sraženin (trombózy).

Angiox je určen pro pacienty, kteří:

- mají bolesti na hrudi při onemocnění srdce (akutní onemocnění věnčitých cév-ACS)
- podstupují chirurgickou léčbu ucpání cév (angioplastika a/nebo perkutánní koronární zákrok – PCI).

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ANGIOX POUŽÍVAT**

**Nepoužívejte Angiox, pokud**

- jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na bivalirudin nebo na kteroukoliv další složku přípravku Angiox, (viz seznam látek v bodě 6) nebo hirudiny,
- pokud máte nebo jste v poslední době měl(a) krvácení do žaludku, střev, močového měchýře nebo jiných orgánů, například pokud jste zjistil(a) abnormální výskyt krve ve stolici nebo moči (s výjimkou menstruačního krvácení),
- pokud máte nebo jste měl(a) problémy se srážlivostí krve nebo nízký počet krevních destiček,
- pokud máte závažnou hypertenzi (vysoký krevní tlak),
- pokud proděláváte infekci srdeční tkáně.
- pokud máte vážné problémy s ledvinami nebo potřebujete dialýzu.

Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á).

Čemu je třeba věnovat pozornost při užívání přípravku Angiox

- pokud se u Vás objeví krvácení (pokud ano, bude podávání přípravku Angiox přerušeno). V průběhu léčby bude lékař sledovat, zda se u Vás nevyskytnou příznaky krvácení,
- pokud jste dříve užíval(a) přípravky podobné přípravku Angiox (např. lepirudin),

- před podáním přípravku injekčně nebo infuzí Vás lékař seznámí s možnými příznaky a známkami alergické reakce. Alergická reakce se objevuje vzácně (u 1 až 10 pacientů z 10 000),
- pokud podstupujete radiační léčbu cév, zásobujících srdce krví (léčba zvaná beta nebo gamma brachyterapie),
- přípravek není vhodný pro děti (mladší 18 let).

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu,
- pokud užíváte léky na ředění krve (antikoagulancia, např. warfarin), nebo léky zabraňující tvorbě krevních sraženin (antitrombotika).

Protože tyto léky mohou při současném podávání s přípravkem Angiox zvýšit riziko nežádoucích účinků, např. krvácení.

### **Těhotenství a kojení**

Musíte svému lékaři sdělit:

- pokud jste těhotná, nebo si myslíte, že můžete být těhotná,
- pokud plánujete těhotenství,
- pokud kojíte.

Přípravek Angiox může být v těhotenství užíván pouze v mimořádných případech. Váš lékař posoudí, zda je pro Vás tento typ léčby vhodný, či nikoliv.

Pokud kojíte, lékař zváží, zda je pro Vás přípravek Angiox vhodný.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Účinky přípravku Angiox rychle odezní. Angiox je podáván pacientům pouze v nemocnici. Nemůže tedy ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

## **3. JAK SE ANGIOX POUŽÍVÁ**

Na Vaši léčbu Angioxem bude dohlížet lékař. Podávané množství přípravku Angiox určí lékař a připraví přípravek k použití.

Angiox je podán do žíly nejprve injekcí, po níž následuje infúze (kapací infúze), nikdy ne do svalu. Angiox podává lékař, který má zkušenosti s péčí o pacienty s onemocněním srdce.

Dávka přípravku závisí na Vaší hmotnosti a způsobu Vaší léčby.

### **Dávkování**

**Pro pacienty s akutním onemocněním věnčitých cév (ACS) je doporučená startovací dávka:**

- **0,1 mg/kg** hmotnosti jako injekce, a dále infúze (kapací infúze) v dávce **0,25 mg/kg** hmotnosti za hodinu.

Jestliže budete **poté** potřebovat perkutánní koronární zákrok (PCI), dávka bude zvýšena na:

- **0,5 mg/kg** hmotnosti jako injekce, a dále infúze (kapací infúze) v dávce **1,75 mg/kg** hmotnosti za hodinu,
- Po ukončení zákroku může být infúze snížena opět na dávku **0,25 mg/kg** hmotnosti za hodinu.

V případě, že musíte podstoupit operaci s implantací bypassového štěpu koronární artérie, bude Vám podávání bivalirudinu přerušeno jednu hodinu před operací, nebo Vám bude podána další injekce v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti a poté infuze přípravku obsahující 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti za hodinu.

#### **Doporučená dávka pro pacienty, kteří jsou indikováni ihned k perkutánnímu koronárnímu zákroku (PCI):**

- **0,75 mg/kg** tělesné hmotnosti v injekci, následovaná infuzí (kapačkou) obsahující **1,75 mg/kg** tělesné hmotnosti za jednu hodinu. (Infuze může být podávána až po dobu 4 hodin).

Pokud máte mírnou poruchu funkce ledvin, bude možná třeba dávku přípravku Angiox snížit.

Lékař rozhodne o délce léčby.

#### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Angiox, než mělo být podáno.**

Léčba je vedena lékařem a to včetně rozhodnutí o tom, kdy podávání ukončit, a sledování, zda se u Vás neobjevují známky nežádoucích účinků přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Angiox nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou projevit s určitou četností, která je definována následovně:

- velmi časté: více než u 1 z 10 léčených pacientů
- časté: u 1 až 10 ze 100 léčených pacientů
- méně časté: u 1 až 10 z 1 000 léčených pacientů
- vzácné: u 1 až 10 z 10 000 léčených pacientů
- velmi vzácné: méně než u 1 z 10 000 léčených pacientů
- není známo: četnost nelze na základě dostupných údajů stanovit

Případné nežádoucí účinky budou pravděpodobně vyžadovat lékařskou péči.

Nejčastějším nežádoucím účinkem při použití přípravku Angiox je krvácení, ke kterému může dojít ve kterékoliv části těla. To může být závažné a **vzácně** může vést i k úmrtí. Ke krvácení může dojít zejména v případě, že je Angiox používán v kombinaci s jinými antikoagulancii nebo antitrombotickými přípravky (viz bod 2, „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“).

Jestliže zaznamenáte některý z následujících, potenciálně závažných, nežádoucích účinků:

- **Jste-li v nemocnici: oznamte to ihned svému lékaři nebo sestře.**
- **Jste-li mimo nemocnici: dostavte se ihned na pohotovost nejbližší nemocnice.**
- **Krvácení - velmi častý** nežádoucí účinek. Může způsobit komplikace např. anémii (nízký počet krevních buněk) nebo hematom (modřina).
- **Alergické reakce**, například vyrážka, svědění po celém těle (svědivá vyrážka) nebo pocit tísně na hrudníku. Vyskytují se **méně často**, ale mohou být vážné nebo dokonce smrtelné.

- **Trombóza** (krevní sraženina) je **častý** nežádoucí účinek, který může vést k vážné nebo smrtelné komplikaci, jako je srdeční infarkt.
- **Krvácení a vznik modřin v místě vpichu** (po PCI zákroku), které mohou být bolestivé. Vyskytují se **často**.

Jestliže zaznamenáte některý z následujících, (potenciálně méně závažných), nežádoucích účinků:

- **Jste-li v nemocnici: oznamte to ihned svému lékaři nebo sestře.**
- **Jste-li mimo nemocnici: dostavte se ihned na pohotovost nejbližší nemocnice.**

Méně časté nežádoucí účinky:

- **závažně** zvýšená tvorba podlitin (může být způsobena nízkým počtem krevních destiček. To může bránit správnému srážení krve)
- bolesti hlavy
- změny krevního tlaku
- změny v rychlosti srdeční akce/tepu
- nevolnost a/nebo zvracení
- bolesti v zádech
- bolesti na hrudi
- zkrácené dýchání (dušnost)
- vyrážka

**Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.**

## 5. JAK ANGIOX UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Angiox nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Roztok je průzračný až mírně opalescentní, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Lékař zkontroluje roztok před použitím, a pokud bude mít změněnou barvu, nebo v něm budou přítomny částice, bude zlikvidován.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co Angiox obsahuje

- Léčivou látkou je bivalirudinum.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg bivalirudinu.
- Po rekonstituci obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudinu.
- Po dalším naředění obsahuje 1 ml 5 mg bivalirudinu.
- Pomocné látky jsou mannitol a roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH).

## **Jak Angiox vypadá a co obsahuje toto balení**

Angiox je bílý až nažedlý prášek ve skleněných injekčních lahvičkách.  
Je k dispozici v baleních po 2 a 10 injekčních lahvičkách.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **Držitel rozhodnutí o registraci**

Medicines Company UK Limited  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
VELKÁ BRITÁNIE

## **Výrobce**

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

### **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

**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 47 25 900

**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

**Lietuva**

The Medicines Company UK Ltd

Tel. Nr.: + 800 843 633 26

arba +41 61 564 1320

El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

**Datum poslední revize textu:** 11/2009

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) na adrese <http://www.ema.europa.eu>