

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Angiox 250 mg pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas indeholder 250 mg bivalirudin.
Efter opløsning indeholder 1 ml 50 mg bivalirudin.
Efter fortynding indeholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning.
Udseende: Hvidt til råkvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Angiox er indiceret som antikoagulant til voksne patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention (PCI), herunder patienter med myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI), som skal have foretage primær PCI.

Angiox er også indiceret til behandling af voksne med ustabil angina/ myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI) enten i tilfælde af akut eller tidligt indgreb.

Angiox bør administreres sammen med acetylsalicylsyre og clopidogrel.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Angiox skal administreres af læger med erfaring inden for akut koronarbehandling eller koronare interventionsprocedurer.

Dosering

Patienter, der skal have foretaget PCI, herunder primær PCI

Til patienter, som skal have foretaget PCI, er den anbefalede dosis Angiox en intravenøs bolus på 0,75 mg/kg legemsvægt, direkte efterfulgt af intravenøs infusion med en hastighed på 1,75 mg/kg legemsvægt/time som minimum til afsluttet PCI. Infusionen kan forlænges i op til 4 timer efter PCI, hvis det er klinisk relevant. Efter seponering af infusionen på 1,75 mg/kg/time kan en reduceret infusionsdosis på 0,25 mg/kg/time fortsættes i 4-12 timer, hvis det er klinisk relevant.

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt efter primær PCI for tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI).

Til patienter med akut koronart syndrom (AKS) er den anbefalede startdosis Angiox en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg legemsvægt efterfulgt af infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time. Patienter, der skal have medicinsk behandling, kan fortsætte med infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time, i op til 72 timer.

-Hvis patienten fortsætter til PCI, bør der inden proceduren indgives en bolus yderligere på 0,5 mg bivalirudin per kg legemsvægt, og infusionen skal øges til 1,75 mg/kg legemsvægt/time under selve proceduren. Efter PCI kan den reducerede infusionsdosis på 0,25 mg/kg legemsvægt/time genoptages over 4 - 12 timer, hvor det er klinisk relevant.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graft-bypass (CABG) uden brug af pumpe, skal fortsat have intravenøs (IV) infusion af bivalirudin op til operationstidspunktet. Umiddelbart før operation administreres en bolus på 0,5 mg/kg legemsvægt efterfulgt af infusion på 1,75 mg/kg legemsvægt/time under hele operationsforløbet.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graft-bypass (CABG) med brug af pumpe, skal fortsat have IV infusion med bivalirudin op til 1 time før operation, hvorefter infusionen afbrydes og patienten behandles med ufraktioneret heparin (UFH).

Sikkerheden og effekten ved en dosering Angiox udelukkende indgivet som bolus er ikke evalueret og frarådes – også ved en planlagt kortvarig PCI.

Til vurdering af bivalirudinaktiviteten kan den aktiverede koagulationstid (ACT) benyttes.

For at reducere den potentielle risiko for lave ACT-værdier skal det opløste og fortyndede produkt opblandes grundigt før anvendelsen, og bolusdosis skal indgives hurtigt intravenøst

5 minutter efter bivalirudin bolus ligger ACT-værdien i gennemsnit på 365 ± 100 sekunder. Hvis ACT-værdien efter 5 minutter er lavere end 225 sekunder, bør der indgives en ny bolusdosis på 0,3 mg/kg.

Når ACT-værdien er over 225 sekunder, er yderligere monitorering ikke nødvendig, forudsat at den fortsatte infusion administreres med 1,75 mg/kg.

Den arterielle *sheath* kan fjernes 2 timer efter afsluttet bivalirudininfusion uden yderligere monitorering af ACT-værdien.

Nedsat nyrefunktion

Angiox er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) samt til dialyseafhængige patienter (se pkt. 4.3).

Dosis ved AKS (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg legemsvægt/time infusion) skal ikke reduceres hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens.

Ved PCI (uanset om der er iværksat behandling for AKS med bivalirudin) bør infusionshastigheden nedsættes til 1,4 mg/kg legemsvægt/time hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min). Bolusdosis skal bibeholdes som beskrevet ovenfor ved AKS eller PCI.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion anbefales måling af koagulationsparametre, som for eksempel ACT, under selve Angioxbehandlingen.

ACT-værdien skal måles 5 minutter efter bivalirudin bolus. Hvis ACT-værdien er lavere end 225 sekunder, skal der indgives en ny bolusdosis på 0,3 mg/kg og 5 minutter efter anden bolusdosis skal ACT-værdien måles igen.

Nedsat leverfunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig. Farmakokinetiske undersøgelser viser, at levermetabolisme af bivalirudin er begrænset, og man har derfor ikke specifikt undersøgt effekt og sikkerhed af bivalirudin hos patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre pga. aldersbetinget nedsat nyrefunktion,

Børn

Der er ingen relevant indikation for brug af Angiox til børn eller unge under 18 år.

Brug sammen med andre antikoagulantia

Hos STEMI-patienter, der skal have foretaget primær PCI, skal supplerende standardbehandling før hospitalsindlæggelse omfatte clopidogrel og kan omfatte tidlig administration af UFH (jf. pkt. 5.1).

Angioxbehandlingen kan påbegyndes 30 minutter efter seponering af intravenøst administreret ufraktioneret heparin eller 8 timer efter seponering af subkutant administreret lavmolekylært heparin.

Angiox kan benyttes sammen med en GPIIb/IIIa-inhibitor. Yderligere information om brug af bivalirudin med eller uden GPIIb/IIIa-inhibitor kan findes i pkt. 5.1.

Administration

Angiox er beregnet til intravenøs (i.v.) anvendelse.

Angiox skal først rekonstitueres til en opløsning på 50 mg bivalirudin/ml. Rekonstitueret materiale skal derefter fortyndes yderligere til en volumen på 50 ml, så der opnås en opløsning på 5 mg bivalirudin/ml.

Rekonstitueret og fortyndet produkt skal blandes grundigt inden indgivelse.

Udførlige anvisninger angående administration findes i pkt. 6.6.

Angiox indgives i form af et vægtbaseret behandlingsregimene, som består af en indledende bolusdosis (indgives hurtigt intravenøst) efterfulgt af i.v.-infusion.

4.3 Kontraindikationer

Angiox er kontraindiceret hos patienter med:

- en kendt overfølsomhed over for bivalirudin eller et eller flere af hjælpestofferne i produktet eller over for hirudiner
- aktiv blødning eller øget blødningsrisiko på grund af hæmostaseforstyrrelser og/eller irreversible koagulationsforstyrrelser
- alvorlig ukontrolleret hypertension
- subakut bakteriel endocarditis
- svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) samt hos dialyseafhængige patienter

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Angiox er ikke beregnet til intramuskulær brug. Må ikke gives intramuskulært.

Blødning

Patienten skal observeres omhyggeligt for symptomer og tegn på blødning under behandlingen, navnlig hvis bivalirudin kombineres med et andet antikoagulantium (se pkt. 4.5). Selv om de fleste blødningstilfælde relateret til bivalirudin opstår ved arteriepunkturstedet hos patienter, som får foretaget PCI, kan blødning opstå hvor som helst under behandlingen.

Uforklarede fald i hæmatokrit, hæmoglobin eller blodtryk kan indikere blødning. Behandlingen bør stoppes ved observeret blødning eller mistanke om blødning.

Der er ingen kendt antidot til bivalirudin, men effekten aftager hurtigt ($T_{1/2}$ er 35 - 40 minutter).

Samtidig administration med trombocythæmmere eller antikoagulantia

Kombineret anvendelse af antikoagulantia kan forventes at øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.5). Kliniske og biologiske hæmostaseparametre skal måles regelmæssigt, når bivalirudin kombineres med en trombocythæmmer og et antikoagulerende lægemiddel.

Hos patienter, som tager warfarin og behandles med bivalirudin, skal det overvejes at monitorere INR (International Normalised Ratio) for at sikre, at det vender tilbage niveauerne før behandling efter seponering af bivalirudinbehandlingen.

Overfølsomhed

Allergiske hypersensitivitetsreaktioner er rapporteret med hyppigheden ”ikke almindelig” ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$) i de kliniske forsøg. Der bør tages de nødvendige forholdsregler til håndtering af disse. Patienten bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner som omfatter nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af chok skal gældende standard for shockbehandling iværksættes. I post-marketing rapporter er anafylaksi, herunder anafylaktisk chok med dødelig udgang, rapporteret meget sjældent ($<1/10.000$) (se pkt. 4.8).

Behandlingsrelaterede positive bivalirudinantistoffer er sjældne og har ikke været forbundet med kliniske tilfælde af allergiske eller anafylaktiske reaktioner. Forsigtighed bør udvises hos patienter som tidligere har været behandlet med lepirudin og som har dannet antistoffer mod lepirudin.

Akut stenttrombose

Akut stenttrombose (<24 timer) er observeret hos patienter med STEMI, der skal have foretaget primær PCI, og er blevet behandlet med revaskularisering af det behandlede kar (TVR) (jf. pkt. 4.8 og 5.1). Patienter skal i mindst 24 timer blive på en klinik, som kan behandle iskæmiske komplikationer, og skal monitoreres omhyggeligt efter primær PCI for tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Brakysterapi

Under behandling med Angiox er set trombedannelse under gamma-brakysterapi-procedurer.

Angiox bør anvendes med forsigtighed under beta-brakysterapi-procedurer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser har været udført med blodplade-inhibitorer, herunder acetylsalicylsyre, ticlopidin, clopidogrel, abciximab, eptifibatid eller tirofiban. Resultaterne antyder ingen farmakodynamiske interaktioner med disse stoffer.

På baggrund af kendskab til virkningsmekanismen kan kombineret brug af antikoagulerende lægemidler (heparin, warfarin, trombolytika eller trombocythæmmende stoffer) forventes at øge risikoen for blødning.

I alle tilfælde bør kliniske og biologiske hæmostaseparametre måles regelmæssigt, når bivalirudin kombineres med en trombocythæmmer og et antikoagulerende lægemiddel.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af bivalirudin hos gravide er utilstrækkelige. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkninger for graviditetens eller embryoets/fostrets udvikling eller fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Angiox bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med bivalirudin.

Amning

Det vides ikke, om bivalirudin udskilles i modermælk. Angiox bør anvendes med forsigtighed til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I alle kliniske forsøg blev blødningsdata indsamlet separat fra andre bivirkninger, og disse er opsummeret i Tabel 8 sammen med de blødningsdefinitioner, der anvendes i hvert forsøg.

HORIZONS-studiet (patienter med STEMI, der fik foretaget primær PCI)

Følgende bivirkningsdata er baseret på et klinisk forsøg med bivalirudin til patienter med STEMI, der fik foretaget primær PCI. 1.800 patienter blev randomiseret til bivalirudin alene, mens 1.802 blev randomiseret til heparin plus GP IIb/IIIa-inhibitor. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hyppigere i gruppen med heparin plus GP IIb/IIIa end i gruppen, der blev behandlet med bivalirudin.

I alt 55,1 % af de patienter, som fik bivalirudin, oplevede mindst én ugunstig hændelse, og 8,7 % oplevede en bivirkning. Bivirkninger for bivalirudin er anført efter systemorganklasse i Tabel 1. Forekomsten af stenttrombose i løbet af de første 24 timer var 1,5 % hos patienter, som fik bivalirudin, *versus* 0,3 % hos patienter, som fik UFH plus GP IIb/IIIa-inhibitor ($p=0,0002$). Der forekom to dødsfald efter akut stenttrombose, 1 i hver arm af forsøget. Forekomsten af stenttrombose fra 24 timer til 30 dage var 1,2 % hos patienter, som fik bivalirudin, *versus* 1,9 % hos patienter, som fik UFH plus GP IIb/IIIa-inhibitor ($p=0,1553$). I alt forekom der 17 dødsfald efter subakut stenttrombose, 3 i bivalirudinarmen og 14 i UFH plus GP IIb/IIIa-armen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i hyppigheden af stenttrombose mellem behandlingsarmene efter 30 dage ($p=0,3257$) og 1 år ($p=0,7754$).

Blodplader, blødning og størkning

I HORIZONS-studiet var både major og minor blødning almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Forekomsten af major og minor blødning var signifikant mindre hos patienter, som blev behandlet med bivalirudin, i forhold til patienter, som blev behandlet med heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor. Forekomsten af major blødning fremgår af Tabel 8. Major blødning forekom hyppigst på sheath-punkturstedet. Den hyppigste hændelse var et hæmatom på < 5 cm ved punkturstedet.

I HORIZONS-studiet blev trombocytopeni rapporteret hos 26 (1,6 %) af de bivalirudinbehandlede patienter og hos 67 (3,9 %) af de patienter, som blev behandlet med heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor. Alle disse bivalirudinbehandlede patienter fik samtidig acetylsalicylsyre, og alle undtagen 1 fik clopidogrel, mens 15 også fik en GP IIb/IIIa-inhibitor.

Tabel 1. HORIZONS-studiet: bivirkningsdata

Systemorgan- klasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$)	Sjælden ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Blod og lymfesystem		Anæmi, trombocytopeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed inklusive anafylaktisk reaktion og shock inklusive rapporter med fatal udgang	
Nervesystemet		Intrakraniel blødning	Hovedpine
Hjerte		Angina pectoris, trombose i koronararterie	
Vaskulære sygdomme	Major blødning på ethvert sted inklusive rapporter med fatal udgang, minor blødning	Hæmatom, hypotension	Vaskulær pseudoaneurisme
Mave-tarm-kanalen		Retroperitoneal blødning, hæmatemese, gastrointestinal blødning, melæna, kvalme	Øsofageal blødning, peritoneal blødning, retroperitoneal hæmatom, opkastning
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse, epistaxis, pulmonalblødning	
Hud og subkutane væv	Ekkymose		Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv			Lyskesmerter
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Koronar stenttrombose inklusive rapporter med fatal udgang, hæmatom ved punkturstedet, blødning ved punkturstedet	Reperfusionsskade (intet eller langsomt reflow), kontusion	
Nyrer og urinveje		Hæmaturi	

ACUITY-studiet (patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI))

Følgende bivirkningsdata er baseret på en klinisk undersøgelse med bivalirudin hos 13.819 patienter med AKS; 4.612 patienter blev randomiseret til behandling kun med bivalirudin; 4.604 blev randomiseret til behandling med bivalirudin og en GP IIb/IIIa-inhibitor og 4.603 blev randomiseret til behandling med enten ufraktioneret heparin eller enoxaprin og en GP IIb/IIIa-inhibitor. Bivirkninger sås hyppigere hos kvinder og ældre patienter over 65 år sammenlignet med mænd eller yngre patienter, såvel i gruppen behandlet med bivalirudin, som i den heparin-behandlede sammenligningsgruppe.

Cirka 23,3 % af de patienter som fik bivalirudin oplevede mindst én uønsket hændelse og 2,1 % oplevede en lægemiddelrelateret bivirkning. Bivirkningerne ved bivalirudin er grupperet i organklasser og listet i Tabel 2.

Blodplader, blødning og størkning

I ACUITY blev blødningsdata indsamlet adskilt fra bivirkningsdata.

I ACUITY blev major blødning defineret som en af følgende: intrakraniel, retroperitoneal, intraokulær blødning eller blødning på punkturstedet, hvor radiologisk eller kirurgisk indgreb var nødvendigt, hæmatom ≥ 5 cm diameter på punkturstedet, reduktion af hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 4 g/dl uden synlig blødningskilde, reduktion af hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 3 g/dl uden synlig blødningskilde, gentaget operation for blødning eller brug af ethvert blodprodukt til transfusion. Minor blødning er defineret som en hvilken som helst blødning, som ikke opfyldte kriteriet for en major blødning. Minor blødning var meget almindelig ($\geq 1/10$), og major blødning var almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Hyppigheden af major blødning fremgår af Tabel 8 for Intent-to-treat- (ITT) populationen og Tabel 10 for per protokol-populationen (patienter som fik clopidogrel og acetylsalicylsyre).. Både major blødning og minor blødning var signifikant mindre hyppige i gruppen, der kun fik bivalirudin end i heparin- + GP IIb/IIIa-inhibitor-gruppen og bivalirudin + GP IIb/IIIa-inhibitor-gruppen. Lignende fald i antal blødninger blev observeret hos patienter, der blev skiftet fra heparinbaseret behandling til behandling med bivalirudin (N=2.078).

Major blødning optrådte hyppigst på sheath-punkturstedet. Andre mindre hyppigt observerede blødningssteder med blødning med en frekvens på over 0,1 % (ikke almindelig) omfattede: "andre" punktursteder, retroperitonealt, mave-tarmkanal, øre, næse eller hals.

Trombocytopeni blev rapporteret hos 10 bivalirudin-behandlede patienter, som deltog i ACUITY-undersøgelsen (0,1 %). Størstedelen af disse patienter var i samtidig behandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel, og 6 ud af 10 patienter fik også en GP IIb/IIIa-hæmmer. Dødeligheden blandt disse patienter var lig nul.

Tabel 2. Bivirkningsdata fra ACUITY-studiet

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
Blod og lymfesystem			Forhøjet INR, trombocytopeni, anæmi	
Immunsystemet			Overfølsomhed, herunder anafylaktisk reaktion og shock inkl. rapporter med fatal udgang	
Nervesystemet			Hovedpine	Intrakraniel blødning
Øre og labyrint				Øreblødning
Hjerte				Bradykardi perikardiel blødning
Vaskulære sygdomme	Minor blødning på ethvert sted	Major blødning på ethvert sted, herunder rapporter om dødelig udgang. Trombose. herunder rapporter om dødelig udgang	Hypotension	Vaskulær pseudoaneurisme
Luftveje, thorax og mediastinum			Epistaxis	Faryngeal blødning Hæmoptyse
Mave-tarmkanalen			Gastrointestinal blødning, gingival blødning, kvalme, retroperitoneal blødning, melæna, opkastning	Hæmatemese
Hud og subkutane væv		Ekkymose		Nældefeber, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rygsmarter, brystsmarter, lyskesmarter	
Nyrer og urinveje			Hæmaturi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning på punkturstedet hæmatom < 5 cm på punkturstedet		Hæmatom på punkturstedet på > 5 cm	Reaktioner ved punktursted

REPLACE-2-studiet (patienter, der får foretaget PCI)

Følgende bivirkningsdata er baseret på en klinisk undersøgelse med bivalirudin med 6.000 patienter, som fik foretaget PCI, hvoraf halvdelen blev behandlet med bivalirudin (REPLACE-2). Uønskede hændelser var hyppigere hos kvinder og hos patienter over 65 år i forhold til hos mænd og hos yngre patienter, såvel i gruppen behandlet med bivalirudin som i sammenligningsgruppen behandlet med heparin.

Cirka 30 % af de patienter, som fik bivalirudin, oplevede mindst én uønsket hændelse, og 3 % oplevede en bivirkning. Bivirkninger ved bivalirudin er listet i Tabel 3 efter organklasser.

Blodplader, blødning og størkning

I REPLACE-2 blev blødningsdata indsamlet særskilt fra bivirkningsdata. Major blødningshastighed for ITT-populationen vises i Tabel 8.

Major blødning blev defineret som forekomst af: Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning, blodtab, som udløser transfusion af mindst to portioner fuldblod eller pakkede røde blodceller, eller blødning, som resulterer i et fald i hæmoglobinkoncentrationen på mere end 3 g/dl eller et fald i hæmoglobinkoncentrationen på mere end 4g/dl (eller 12 % i hæmatokrit), uden at der er identificeret en blødningskilde.

Minor blødning blev defineret som enhver blødning, som ikke opfyldte kriterier for en major blødning. Minor blødning var meget almindelig ($\geq 1/10$), og major blødning var almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Både minor blødning og major blødning var signifikant mindre hyppig i bivalirudingruppen end i heparin- + GPIIb/IIIa-inhibitor-gruppen. Major blødning opstod hyppigst ved punkturstedet. Andre, mindre hyppigt observerede blødningssteder inkluderede "andre" punktursteder, retroperitonealt, gastrointestinalt, øre, næse eller hals. Disse forekom med en hyppighed på mere end 0,1 % (ikke almindelig).

I REPLACE-2 forekom trombocytopeni hos 20 bivalirudinbehandlede patienter (0,7 %). De fleste af disse patienter fik samtidig acetylsalicylsyre og clopidogrel, og 10 ud af 20 patienter fik også en GP IIb/IIIa-inhibitor. Dødeligheden blandt disse patienter var lig nul.

Tabel 3. REPLACE-2-studiet; bivirkningsdata

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
Blod og lymfesystem			Trombocytopeni anæmi	
Immunsystemet			Overfølsomhed, herunder anafylaktisk reaktion og shock inkl. rapporter med fatal udgang	
Nervesystemet			Hovedpine	Interkranial blødning
Øre og labyrint				Øreblødning
Hjerte			Angina pectoris, perikardiel blødning, ventrikulær takykardi, bradykardi	
Vaskulære sygdomme	Minor blødning på ethvert sted	Major blødning på ethvert sted inkl. rapporter med fatal udgang, trombose, herunder rapporter med fatal udgang	Hypotension, vaskulære sygdomme, vaskulær anomali	
Luftveje, thorax og mediastinum			Epistaxis, faryngeal blødning, dyspnø, hæmoptyse	
Mave-tarm-kanalen			Kvalme, gingival blødning, opkastning, retroperitoneal blødning, gastrointestinal blødning	
Hud og subkutane væv			Udslæt, nældefeber	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rygsmerte	
Nyrer og urinveje			Hæmaturi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Blødning ved pu ktursted, smerter ved punkursted, brystsmerter.	

4.9 Overdosering

I kliniske studier er der rapporteret om overdosering ved op til 10 gange den anbefalede dosering. Bolusdoser op til 7,5 mg/kg med bivalirudin som enkelt dosis er også rapporteret. Blødning er observeret i nogle rapporter om overdosering.

I tilfælde af overdosering skal behandling med bivalirudin straks afbrydes, og patienten skal overvåges nøje for tegn på blødning.

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandling med bivalirudin afbrydes straks. Der er ingen kendt antidot til bivalirudin, men bivalirudin kan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, direkte og specifik trombinhæmmer.
ATC-kode: B01AE06

Angiox indeholder bivalirudin, som er en direkte og specifik trombininhibitor, som bindes både til det katalytiske site og det anionbindende exosite for både det frie trombin i opløsning og det fibrinbundne trombin i tromben.

Trombin spiller en central rolle i den trombotiske proces ved at spalte fibrinogen til fibrinmonomerer og ved at aktivere faktor XIII til faktor XIIIa, således at fibrin danner et kovalent krydsbundet netværk, som stabiliserer tromben. Trombin aktiverer også faktor V og VIII, som fremmer yderligere trombindannelse og aktiverer trombocytterne, hvilket stimulerer aggregation og frigivelse fra granula. Bivalirudin hæmmer alle disse trombineffekter.

Bindingen af bivalirudin til trombin – og dermed dets aktivitet – er reversibel, idet trombin langsomt spalter bivalirudin, Arg₃-Pro₄-bindingen, hvilket medfører en genetablering af trombins funktion som aktiv site. Dermed virker bivalirudin initialt som en komplet non-kompetitiv inhibitor af trombin, men ændrer sig over tid til at blive en kompetitiv inhibitor, som muliggør, at initialt inhiberede trombinmolekyler kan interagere med andre koagulationssubstrater og medvirke til koagulation om nødvendigt.

In vitro undersøgelser har vist, at bivalirudin hæmmer både opløst (frit) og fibrinbundet trombin i tromben. Bivalirudin forbliver aktiv og bliver ikke neutraliseret af stoffer, der frigives ved trombocytaktivering.

In vitro undersøgelser har også vist, at bivalirudin forlænger den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT), trombintiden (TT) og pro-trombintiden (PT) i normal human plasma på en koncentrationsafhængig måde og at bivalirudin ikke inducerer blodpladeaggregationsrespons mod sera fra patienter med kendt tidligere Heparin-Induceret-Trombocytopeni/Trombose Syndrom (HIT/HITTS).

Hos raske frivillige og patienter udviser bivalirudin en dosis- og koncentrationsafhængig antikoagulationsaktivitet påvist ved forlængelse af ACT, aPTT, PT, INR og TT. Intravenøs administration af bivalirudin viser målbar antikoagulation inden for minutter.

Den farmakodynamiske effekt af bivalirudin kan vurderes ved måling af antikoagulationsaktivitet, herunder ACT. ACT-værdien er positivt korreleret med dosis og plasmakoncentrationen af den indgivne mængde bivalirudin. Data fra 366 patienter viser, at ACT ikke påvirkes af samtidig behandling med en GP IIb/IIIa-inhibitor.

I kliniske undersøgelser har bivalirudin vist sig at give tilstrækkelig antikoagulation under PCI-procedurer.

HORIZONS-studiet (patienter med STEMI, der får foretaget primær PCI)

HORIZONS-studiet var et prospektivt, enkeltblindt, randomiseret, multicenterforsøg med to arme med henblik på at klarlægge bivalirudins sikkerhed og virkning hos patienter med STEMI, der får foretaget en primær PCI-strategi med stentimplantation med enten en langsomt afgivende *paclitaxel*-afgivende stent (TAXUS™) eller en i øvrigt identisk stent i bart metal uden overfladebehandling (Express2™). I alt 3.602 patienter blev randomiseret til at få enten bivalirudin (1.800 patienter) eller ufraktioneret heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor (1.802 patienter). Alle patienter fik acetylsalicylsyre og clopidogrel, og dobbelt så mange patienter (omtrent 64 %) fik en begyndelsesdosis clopidogrel på 600 mg i stedet for en begyndelsesdosis clopidogrel på 300 mg. Omtrent 66 % af patienterne var tidligere blevet behandlet med ufraktioneret heparin.

Den bivalirudindosis, der blev brugt i HORIZONS, var den samme, som blev anvendt i REPLACE-2-studiet (bolus på 0,75 mg/kg efterfulgt af en infusion på 1,75 mg/kg legemsvægt/time). I alt 92,9 % af de behandlede patienter gennemgik primær PCI som deres primære behandlingsstrategi.

Analysen og resultaterne for HORIZONS-studiet efter 30 dage for den samlede (ITT) population fremgår af Tabel 4. Resultaterne efter 1 år stemte overens med resultaterne efter 30 dage.

Blødningsdefinitioner og resultater fra HORIZONS-studiet fremgår af Tabel 8.

Tabel 4. HORIZONS 30-dages forsøgsresultater (intent-to-treat-population)

Endepunkt	Bivalirudin (%)	Ufraktioneret heparin + GP IIb/IIIa-inhibitor (%)	Relativ risiko [95 % CI]	p-værdi*
	N= 1.800	N= 1.802		
Sammensat, 30 dage				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75-1,29]	0,8901
Major blødning ²	5,1	8,8	0,58 [0,45-0,74]	<0,0001
Iskæmiske komponenter				
Alle dødsårsager	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
Iskæmi trods revaskularisering af det behandlede kar	2,5	1,9	1,29 [0,83-1,99]	0,2561
Apopleksi	0,8	0,7	1,17 [0,54-2,52]	0,6917

*Superioritet p-værdi. ¹ Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events (MACE) blev defineret som forekomst af ethvert af følgende: Død, reinfarkt, apopleksi eller iskæmi trods revaskularisering af det behandlede kar. ² Major blødning blev defineret ved hjælp af blødningsskalaen i ACUITY.

ACUITY-studiet (patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI))

ACUITY-studiet var et prospektivt, randomiseret open label-studie med bivalirudinbehandling med eller uden GP IIb/IIIa-inhibitor (henholdsvis arm B eller C) versus behandling med ufraktioneret heparin eller enoxaparin med GP IIb/IIIa-inhibitor (arm A). Det inkluderede 13.819 patienter med høj risiko for AKS.

I ACUITY-studiets arm B og C var den rekommanderede bivalirudindosis en initialt postrandomiseret IV bolus på 0,1 mg/kg legemsvægt efterfulgt af en kontinuerlig IV-infusion med 0,25 mg/kg legemsvægt/time under angiografi eller som klinisk påkrævet.

Patienter der gik videre til en PCI fik en ekstra IV-bolus af bivalirudin på 0,5 mg/kg legemsvægt efterfulgt af en øget IV-infusion op til 1,75 mg/kg legemsvægt/time.

I ACUITY-studiets arm A blev UFH eller enoxaparin administreret i henhold til relevante retningslinjer for AKS-patienter med UA og NSTEMI. Patienter i arm A og B blev også randomiseret til behandling med GP IIb/IIIa-inhibitor enten på randomiseringstidspunktet (før angiografi) eller ved PCI. I alt 356 patienter (7,7 %) som var randomiseret til arm C blev også behandlet med en GP IIb/IIIa-inhibitor.

Højrisiko-patienter i ACUITY-populationen, som havde brug for en angiografi inden for 72 timer, blev ligeligt fordelt ud på de tre behandlingsarme. Cirka 77 % af patienterne havde tilbagevendende iskæmi, cirka 70 % havde dynamiske EKG-forandringer eller forhøjede kardiale biomarkører, cirka 28 % havde diabetes og cirka 99 % af alle patienter undergik en angiografi inden for 72 timer.

Efter angiografi blev patienterne enten henvist til medicinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Patienter fra studiet, der fik blodfortyndende behandling, fik det i form af acetylsalicylsyre og clopidogrel.

De primære analyser og resultater af ACUITY ved 30 dage og 1 år er vist i Tabel 5 og 6 for den samlede population (ITT) og for patienter, der fik acetylsalicylsyre og clopidogrel som foreskrevet i protokollen (før angiografi eller før PCI).

Tabel 5. ACUITY-studiet: 30-dages endepunktsdata og 1 årsdata og forskelle mellem det sammensatte iskæmiske endepunkt og dens bestanddele overfor den samlede population (ITT)

	Samlede population (ITT)				
	Arm A UFH/enox +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=4.603) %	Arm B bival +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=4.604) %	B – A Forskel i risiko (95 % CI)	Arm C Bival alene (N=4.612) %	C – A Forskel i risiko (95 % CI)
30-dage					
Sammensat iskæmi	7,3	7,7	0,48 (-0,60-1,55)	7,8	0,55 (-0,53-1,63)
Død	1,3	1,5	0,17 (-0,31-0,66)	1,6	0,26 (-0,23-0,75)
Myokardie- infarkt	4,9	5,0	0,04 (-0,84-0,93)	5,4	0,45 (-0,46-1,35)
Uplanlagt revask.	2,3	2,7	0,39 (-0,24-1,03)	2,4	0,10 (-0,51-0,72)
1 år					
Sammensat iskæmi	15,3	15,9	0,65 (-0,83-2,13)	16,0	0,71 (-0,77-2,19)
Død	3,9	3,8	0,04 (-0,83-0,74)	3,7	-0,18 (-0,96-0,60)
Myokardie- infarkt	6,8	7,0	0,19 (-0,84-1,23)	7,6	0,83 (-0,22-1,89)
Uplanlagt revask.	8,1	8,8	0,78 (-0,36-1,92)	8,4	0,37 (-0,75- 1,50)

Tabel 6. ACUITY studiet; 30-dages endepunkt og 1 årsdata og forskelle mellem det sammensatte iskæmiske endepunkt og dets bestanddele overfor patienter der blev behandlet med acetylsalicylsyre og clopidogrel per protokolgruppe*

	Patienter behandlet med acetylsalicylsyre & clopidogrel per protokolgruppe				
	Arm A UFH/enox +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=2.842) %	Arm B bival +GP IIb/IIIa- inhibitor (N=2.924) %	B – A Forskel i risiko (95 % CI)	Arm C bival alene (N=2.911) %	C – A Forskel i risiko (95 % CI)
30 dage					
Sammensat iskæmi	7,4	7,4	0,03 (-1,32-1,38)	7,0	-0,35 (-1,68-0,99)
Død	1,4	1,4	-0,00 (-0,60-0,60)	1,2	-0,14 (-0,72-0,45)
Myokardie- infarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07-1,14)	4,7	-0,08 (-1,18-1,02)
Uplanlagt revask.	2,6	2,8	0,23 (-0,61-1,08)	2,2	-0,41 (-1,20-0,39)
1 år					
Sammensat iskæmi	16,1	16,8	0,68 (-1,24-2,59)	15,8	-0,35 (-2,24-1,54)
Død	3,7	3,9	0,20 (-0,78-1,19)	3,3	-0,36 (-1,31-0,59)
Myokardie- infarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71-1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Uplanlagt revask.	9,4	10,0	0,59 (-0,94-2,12)	8,9	-0,53 (-2,02-0,96)

*clopidogrel præ-angiografi eller præ-PCI

Hyppigheden af blødningstilfælde ved både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen frem til dag 30 for intent-to-treat-populationen er vist i Tabel 8. Hyppigheden af blødningstilfælde ved både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen til dag 30 for per protokol-populationen er vist i Tabel 9. Fordelen ved bivalirudin i forhold til UFH/enoxaparin plus GP IIb/IIIa-inhibitor for blødningshændelser blev kun observeret i monoterapiarmen med bivalirudin.

REPLACE-2-studiet (patienter, der får foretaget PCI)

Resultaterne dag 30 baseret på firdobbelte og tredobbelte endepunkter fra en randomiseret, dobbelt-blind undersøgelse med over 6000 patienter, som fik foretaget PCI (REPLACE-2), er vist i Tabel 7. Blødningsdefinitioner og -resultater fra REPLACE-2-studiet fremgår af Tabel 8.

Tabel 7. REPLACE-2-studieresultater: 30-dages endepunkt (intent-to-treat- og per-protokol-population)

Endepunkt	Intent-to-treat		Per-protokol	
	bivalirudin (N=2.994) %	heparin + GP IIb/IIIa- inhibitor (N=3.008) %	bivalirudin (N=2.902) %	heparin + GP IIb/IIIa- inhibitor (N=2.882) %
Firdobbelt endepunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Tredobbelt endepunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Delelementer:				
Død	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardieinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Major blødning** (baseret på non-TIMI kriterier- se pkt. 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Tidlig revaskularisering	1,2	1,4	1,2	1,3

* undtaget delelementet alvorlige blødninger **p < 0,001.

Tabel 8. Hyppigheden af major blødning i kliniske forsøg med bivalirudin 30-dages endepunkt for intent-to-treat-populationer.

	Bivalirudin (%)			Bivalirudin + GP IIb/IIIa- inhibitor (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa- inhibitor (%)		
	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
Protokol- defineret major blødning	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI: Major blødning (ikke- CABG) blødning	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparin blev kun anvendt som komparator i ACUITY.

Tabel 9. ACUITY-studiet. Blødningshændelser op til dag 30 for den population af patienter, som fik acetylsalicylsyre og clopidogrel ifølge protokol*

	UFH/enoxaparin + GP IIb/IIIa-inhibitor (N=2.842) %	Bivalirudin + GP IIb/IIIa-inhibitor (N=2.924) %	Bivalirudin alene (N=2.911) %
ACUITY-skala major blødning	5,9	5,4	3,1
TIMI-skala major blødning	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel præangiografi eller præ-PCI

Blødningsdefinitioner

REPLACE-2 major blødning blev defineret som forekomsten af ethvert af følgende: Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning, blodtab førende til en transfusion af mindst to enheder helblod eller pakkede erythrocytter, eller blødning på grund af et hæmoglobin-fald på mere end 3 g/dl, eller et fald i hæmoglobin på mere end 4 g/dl (eller 12 % af hæmatokrit) uden identificeret blødningssted.

ACUITY major blødning blev defineret som ethvert af følgende: Intrakraniell, retroperitoneal, intraokulær, blødning på adgangsstedet, der kræver radiologisk eller kirurgisk indgreb, ≥ 5 cm diameter hæmatom på punkturstedet, reduktion i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 4 g/dl uden identificeret blødningssted, reduktion i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 3 g/dl med identificeret blødningssted, transfusion af et hvilket som helst blodprodukt.

Major blødning i HORIZONS-studiet blev defineret ved hjælp af ACUITY-skalaen.

TIMI major blødning blev defineret som intrakraniell blødning eller et fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 5 g/dl.

HeparinInduceret Trombocytopeni (HIT) og HeparinInduceret TrombocytopeniTromboseSyndrom (HIT/HITTS)

Kliniske studier med et lille antal patienter har givet begrænset viden om brug af Angiox hos patienter med HIT/HITTS.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af bivalirudin er blevet undersøgt og har vist sig at være lineære hos patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention og hos patienter med AKS.

Absorption: Biotilgængeligheden af bivalirudin ved intravenøst brug er fuldstændig og øjeblikkelig. Middel *steady state* koncentrationen af bivalirudin ved en konstant intravenøs infusion på 2,5 mg/kg legemsvægt/time er 12,4 µg/ml.

Distribution: Bivalirudin fordeles hurtigt mellem blod og ekstracellulære væsker. *Steady state* distributionsvolumen er 0,1 l/kg. Bivalirudin binder sig ikke til plasmaproteiner (andre end trombin) eller til erythrocytter.

Biotransformation: Da bivalirudin er et peptid, forventes det at blive kataboliseret til dets bestanddele af aminosyrer med efterfølgende optagelse af aminosyrerne i kroppen. Bivalirudin metaboliseres af proteaser, inklusive trombin. Den primære metabolit, som fremkommer når Arg₃-Pro₄-bindingen af den N-terminale sekvens fraspaltes af trombin, er ikke aktiv på grund af tabet af affinitet til det katalytiske site på trombin. Cirka 20 % af bivalirudin udskilles uforandret i urinen.

Elimination: Koncentration/tids-profilen efter intravenøs administration er godt beskrevet ved en to-kompartiment model. Eliminationen følger en 1. ordens- proces med en terminal halveringstid på 25 ± 12 minutter hos patienter med normal nyrefunktion. Den relaterede clearance er cirka $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Nedsat leverfunktion: Bivalirudins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, men forventes at være uændret, idet bivalirudin ikke metaboliseres af leverenzymer som cytokrom P-450 isoenzymer.

Nedsat nyrefunktion: Den systemiske clearance af bivalirudin falder med den glomerulære filtrationsratio (GFR). Clearance af bivalirudin er ens hos patienter med normal nyrefunktion og hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Clearance er reduceret med cirka 20 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, og med 80 % hos dialyseafhængige patienter (Se Tabel 10).

Tabel 10. Farmakokinetiske parametre for bivalirudin hos patienter med normal og nedsat nyrefunktion.

Nyrefunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halveringstid (minutter)
Normal nyrefunktion (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Let nedsat nyrefunktion (60 - 89 ml/min)	3,4	22
Moderat nedsat nyrefunktion (30 - 59 ml/min)	2,7	34
Svært nedsat nyrefunktion (10 - 29 ml/min)	2,8	57
Dialyseafhængige patienter (der ikke er i dialyse)	1,0	3,5 timer

Koagulationsparametre, som for eksempel ACT, bør måles under Angioxbehandling af patienter med nedsat nyrefunktion.

Ældre: Farmakokinetik er undersøgt hos ældre som en del af en nyrefarmakokinetik-undersøgelse. Dosisjustering i denne aldersgruppe bør foretages på basis af den enkeltes nyrefunktion, se pkt. 4.2.

Køn: Der er ingen kønsforskelle i bivalirudins farmakokinetik.

Vægt: Dosis af bivalirudin justeres i mg pr. kg legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Toksicitet hos dyr udsat for gentagen eller kontinuerlig eksponering (fra 1 dag til 4 ugers behandlingsniveau med op til 10 gange klinisk *steady state* plasmakoncentration) var begrænset til overdreven farmakologisk effekt. Sammenligning af enkeltdosis- og flerdosisundersøgelser viste, at toksiciteten primært var relateret til varigheden af behandlingen. Alle bivirkninger, primære og sekundære, forårsaget af ekstraordinær stor farmakologisk aktivitet, var reversible. Bivirkninger forårsaget af forlænget fysiologisk stress som resultat af en non-hæmostatisk koagulationstilstand forekom ikke efter kort tids behandling – hvilket er sammenligneligt med klinisk brug - selv ved meget højere doser.

Bivalirudin er beregnet til korttidsbehandling og der foreligger derfor ikke data på langtidskarcinogenisitetets-potentialet af bivalirudin. Dog har bivalirudin ikke vist hverken mutagen eller clastogen virkning i de gennemførte standardundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumhydroxidopløsning (til justering af pH).

6.2 Uforligeligheder

Nogle lægemidler bør ikke administreres intravenøst via det samme system som bivalirudin, da det resulterer i uklarheder, dannelse af mikropartikler eller udfældninger, der kan ses med det blotte øje i opløsningen. Det drejer sig om alteplase, amiodaron, amphotericin B, chlorpromazin, diazepam, prochlorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vancomycin.

Følgende 6 lægemidler udviser koncentrationsafhængig uforligelighed med bivalirudin. I Tabel 11 opsummeres kendte forligelige og uforligelige koncentrationer af disse stoffer. De lægemidler, der er uforligelige med bivalirudin i højere koncentrationer er: Dobutaminhydrochlorid, famotidin, haloperidollactat, labetalolhydrochlorid, lorazepam og promethazin HCl.

Tabel 11. Lægemidler med koncentrationsafhængig uforligelighed med bivalirudin.

Lægemidler	Forligelig dosiskoncentration	Uforligelig dosiskoncentration
Dobutaminhydrochlorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollactat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolhydrochlorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazinhydrochlorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Opbevaringstid

4 år

Den opløste opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 2-8 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil.

Den fortyndede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil.

Produktet bør ud fra en mikrobiologisk synsvinkel anvendes straks efter opløsning/fortynding. Hvis opløsningen/fortyndingen ikke anvendes straks, skal opløsning og fortynding opbevares som angivet ovenfor. Ansvar herfor påhviler alene brugeren af produktet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opløst: Opbevares i køleskab (2-8 °C). Må ikke fryses.

Fortyndet opløsning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml engangshætteglas af type I glas lukket med en gummiprop (butyl) og en krympet aluminiumsring med forsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Vejledning til klargøring

Opløsning, fortynding og indgivelse bør udføres under aseptiske forhold.

Tilsæt 5 ml sterilt vand til et hætteglas Angiox og vend hætteglasset forsigtigt, indtil alt tørstof er opløst og opløsningen syner helt klar.

Udtræk de 5 ml opløsning fra hætteglasset og fortynd i et totalt volumen på 50 ml ved tilsætning i enten en 5 % glucoseopløsning til injektion eller en 9 mg/ml natriumchloridopløsning til injektion (0,9 %), således at den endelige koncentration af bivalirudin bliver 5 mg/ml.

Opløsningen bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning både efter tilsætning af de 5 ml samt efter den endelige fortynding til 50 ml. Opløsninger, der indeholder partikler, bør ikke anvendes.

Den opløste/fortyndede opløsning vil være klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/289/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

20.09.2004/20.09.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

03/2010

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

BILAG II

- A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER RESTRIKTIONER I FORHOLD TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Risk Management plan

Markedsføringsindehaver forpligter sig til at udføre studier og yderligere pharmacovigilance-aktiviteter som beskrevet i Pharmacovigilance-planen, og som vedtaget i Risk Management Plan version 8, som findes præsenteret i markedsføringsautorisationens Modul 1.8.2 sammen med enhver yderligere opdatering som er besluttet i CHMP.

Den opdaterede Risk Managementplan skal i henhold til retningslinjer beskrevet i CHMP-vejledning vedrørende Risk Management system for lægemidler til human brug, indsendes samtidig med den næste Periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Derudover skal en opdateret Risk Managementplan indsendes når:

- Ny viden foreligger om kan ændre den gældende Safety Specifikation, Pharmacovigilanceplanen eller aktiviteter vedrørende risikominimering.
- En vigtig milepæl er passeret i forhold til farmakovigilance eller risikominimering (60 dages frist).
- EMEA efterspørger dette.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE PAKNING/KARTON (indeholder 10 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Angiox 250 mg pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
Bivalirudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 250 mg bivalirudin.
Efter opløsning: 1 ml indeholder 50 mg bivalirudin.
Efter fortynding: 1 ml indeholder 5 mg bivalirudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, natriumhydroxid 2 %

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs informationen i pakningen før brug.
Intravenøs anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. før {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Frysetørret pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Efter opløsning: Opbevares i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke fryses.

Efter fortynding: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ubrugt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/289/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Angiox 250 mg pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
bivalirudin
Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs informationen i pakningen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Angiox 250 mg pulver til koncentrat til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
bivalirudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Angiox til dig personligt. Lad derfor være med at give Angiox til andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De/du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Angiox
3. Sådan skal du bruge Angiox
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Angiox indeholder stoffet bivalirudin, som er et antitrombotisk lægemiddel. Antitrombotiske lægemidler forhindrer dannelsen af blodpropper (tromber).

Angiox anvendes til patienter:

- med brystmerter som skyldes en hjertesygdom (akut koronar syndrom – AKS)
- der skal have foretaget et kirurgisk indgreb, der skal forhindre tillukning af blodårerne (en ballonudvidelse og/eller en undersøgelse, der kaldes perkutan koronar intervention (PCI)).

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE ANGIOX

Brug ikke Angiox:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for bivalirudin eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer i Angiox (se punkt 6 for øvrige indholdsstoffer) eller hirudiner.
- hvis du har eller for nylig har haft blødning fra mave, tarme, urinblære eller andre organer for eksempel opdaget ved blod i din urin eller afføring (ikke menstruation)
- hvis dit blod har vanskeligt ved at størkne (nedsat antal blodplader)
- hvis du har stærkt forhøjet blodtryk
- hvis du har betændelse i hjertet
- hvis du har svære nyreproblemer eller er dialysepatient.

Tal med din læge, hvis du er i tvivl.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Angiox

- hvis der opstår blødning (Angiox-behandling afbrydes, hvis dette sker). Under behandlingen vil din læge undersøge dig for tegn på blødning.
- hvis du tidligere er blevet behandlet med medicin, der ligner Angiox (f.eks. lepirudin).

- inden du får injektionen eller infusionen, vil din læge fortælle dig om kendetegnene ved allergiske reaktioner. Sådanne reaktioner er sjældne (optræder hos mellem 1 og 10 brugere ud af 10.000).
- hvis du får strålebehandling af de blodkar, som forsyner hjertet med blod (behandlingen kaldes for beta- eller gamma-brakyterapi).
- hvis du er barn (under 18 år), vil denne medicin ikke være egnet til dig.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det gælder specielt:

- blodfortyndende medicin (antikoagulanter, f.eks. warfarin) eller medicin til at forhindre dannelsen af blodpropper (antitrombotika).

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger som blødning, hvis de tages samtidig med Angiox.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du skal fortælle din læge:

- hvis du er gravid, eller tror du er gravid
- hvis du planlægger graviditet
- hvis du ammer

Angiox bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tvingende nødvendigt. Din læge vil beslutte, om denne behandling er passende for dig.

Hvis du ammer, vil din læge vurdere, om Angiox bør anvendes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke udført studier omkring påvirkning af evnen til at køre bil og betjene maskiner, men virkningen af medicinen er kortvarig. Angiox er et hospitalsprodukt, og det er derfor usædvanligt at det kan påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE ANGIOX

Behandlingen med Angiox vil blive overvåget af en læge. Lægen vil fastlægge, hvor meget Angiox du skal have, samt tilberede medicinen.

Angiox gives i en blodåre (aldrig i en muskel) først som en indsprøjtning og derefter efterfulgt af infusion (drop). Dette udføres af en læge med erfaring indenfor behandling af hjertesygdomme.

Din kropsvægt og typen af behandling afgør, hvor stor dosis du får.

Dosis

For patienter med akut koronar syndrom (AKS) er den anbefalede startdosis:

- **0,1mg/kg** kropsvægt som indsprøjtning, efterfulgt af infusion (drop) på **0,25 mg/kg** kropsvægt i timen.

Hvis du **efter dette** skal gennemgå en særlig undersøgelse som kaldes perkutan koronar intervention (PCI), vil dosis blive øget til:

- **0,5 mg/kg** kropsvægt som indsprøjtning, efterfulgt af infusion (drop) på **1,75mg/kg** kropsvægt i timen.
- Når undersøgelsen er afsluttet, kan infusionshastighed blive sat ned til **0,25 mg/kg** kropsvægt i timen igen.

Hvis du skal have en koronararterie-graft-operation, vil behandlingen med bivalirudin enten blive standset en time inden operationen, eller du vil modtage en ekstra dosis på **0,5 mg/kg** legemsvægt som indsprøjtning efterfulgt af infusion med **1,75 mg/kg** legemsvægt/time.

For patienter der starter med perkutan koronar intervention (PCI) er den anbefalede startdosis:

- **0,75 mg/kg** kropsvægt som indsprøjtning, efterfulgt umiddelbart efter med en infusion (drop) på **1,75 mg/kg** kropsvægt i timen. (Infusionen kan fortsætte i op til 4 timer).

Nedsat nyrefunktion: Hvis du har let nedsat nyrefunktion, kan dosisnedsættelse være nødvendig.

Lægen vil fastlægge hvor lang tid behandlingen skal vare.

Hvis du får for meget Angiox

Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles. Dette kan indbefatte afbrydelse af behandlingen og overvågning for tegn på bivirkninger.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Angiox kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Disse bivirkninger optræder med forskellig hyppighed, som kan defineres som:

- Meget almindelig: forekommer hos mere end 1 bruger ud af 10
- Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 brugere ud af 100
- Ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 brugere ud af 1.000
- Sjælden: forekommer hos mellem 1 og 10 brugere ud af 10.000
- Meget sjælden: forekommer hos færre end 1 bruger ud af 10.000
- Ikke kendt: hyppigheden kan ikke fastlægges på baggrund af de tilgængelige data.

Hvis en bivirkning opstår, kan medicinsk hjælp være nødvendig.

De mest almindelige bivirkninger ved behandling med Angiox er blødninger, der kan forekomme overalt i kroppen. Det kan være alvorligt og i **sjældne tilfælde** være dødeligt. Der er større sandsynlighed for, at blødning sker, når Angiox bruges sammen med andre antikoagulanter eller antitrombotiske lægemidler (se pkt. 2 'Det skal du vide, før du begynder at bruge Angiox').

Hvis du får nogle af følgende, potentielt alvorlige bivirkninger:

- **mens du er indlagt på hospital: fortæl det til læge eller sygeplejerske med det samme -**
- **efter du har forladt hospitalet: ring 112 eller søg omgående læge, skadestue eller hospital**
- **Blødning** – en **meget almindelig** bivirkning. Dette kan resultere i komplikationer som blodmangel (lavt antal af røde blodlegemer) eller blodansamlinger (blå mærker).
- **Allergiske reaktioner** som udslæt (nældefeber), kløe over hele kroppen, trykken for brystet. Disse er ikke **almindelige** bivirkninger, der kan være alvorlige eller endog dødelige.

- **Trombose** (blodpropper) er en **almindelig** bivirkning, som kan resultere i alvorlige eller dødelige komplikationer som f.eks. hjerteanfald.
- **Blødninger og blå mærker** på punktursted (efter PCI-behandling), som kan være smertefulde. Disse bivirkninger er **almindelige**.

Hvis du får nogen af følgende (potentielt mindre alvorlige) bivirkninger:

- **mens du er indlagt på hospital: fortæl det til læge eller sygeplejerske**
- **efter du har forladt hospitalet: søg omgående læge, skadestue eller hospital**

Ikke almindelige bivirkninger

- store blå mærker (som kan skyldes et lavt antal blodplader i dit blod. Dette kan forhindre dit blod i at størkne ordentligt).
- hovedpine
- blodtryksændringer
- forstyrrelse i hjerterytmen
- kvalme (utilpashed) og/eller opkastning
- rygmerter
- brystmerter
- stakåndethed
- udslæt

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Angiox efter den udløbsdato, der står på glas og karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Frysetørret pulver: Opbevares under 25 °C.

Efter opløsning: Opbevares i køleskab (2 - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Den fortyndede opløsning: Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs til svagt gul.

Lægen vil kontrollere opløsningen inden brug og smide den ud, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Angiox indeholder

Aktivt stof er bivalirudin.

Hvert hætteglas indeholder 250 mg bivalirudin.

Efter opløsning indeholder 1 ml 50 mg bivalirudin.

Efter fortynding indeholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

Øvrige indholdsstoffer er mannitol og natriumhydroxid (til pH-justering)

Angiox' udseende og pakningsstørrelse

Angiox er et hvidt til råkvidt pulver i et hætteglas.

Angiox fås i pakninger med 10 hætteglas.
Indehaver af markedsføringstilladelse

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

Fremstiller
Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
TYSKLAND

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

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

Ελλάδα
Ferrer-Galenica A.E.

Polska
The Medicines Company UK Ltd

Τηλ: +30 210 5281700

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

España

Ferrer Farma, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Portugal

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

France

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

România

The Medicines Company UK Ltd
Tel: + 800 843 633 26
sau +41 61 564 1320
E-mail : 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

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
ali +41 61 564 1320
E-pošta: 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

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
alebo +41 61 564 1320
Email : 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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tālrunis + 800 843 633 26
vai +41 61 564 1320
E-pasts: 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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt: 03/2010

Du kan finde yderligere information om Angiox på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.