

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin.

Nach Verdünnen enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Angiox ist als Antikoagulans für erwachsene Patienten bestimmt, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, einschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sich einer primären PCI unterziehen.

Angiox ist auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (IA/NSTEMI) bei einem Notfalleingriff oder wenn eine frühzeitige Intervention vorgesehen ist, bestimmt.

Angiox soll mit Aspirin und Clopidogrel angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Angiox sollte von einem Arzt mit Erfahrungen in der koronaren Akutbehandlung oder auf dem Gebiet der perkutanen Koronarintervention angewendet werden.

Dosierung

Patienten unter PCI, einschließlich primärer PCI

Die empfohlene Dosierung von Angiox bei Patienten mit einer PCI besteht aus einer initialen intravenösen Bolusgabe von 0,75 mg/kg Körpergewicht und einer sich hieran unmittelbar anschließenden intravenösen Infusion mit einer Dosis von 1,75 mg/kg Körpergewicht/h mindestens für die Dauer des Eingriffs. Die Infusion kann, nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation, bis zu vier Stunden nach der PCI fortgeführt werden. Am Ende der Infusion von 1,75 mg/kg/h kann für weitere 4-12 Stunden nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation eine verringerte Dosis von 0,25 mg/kg/h verabreicht werden.

Die Patienten sollen nach einer primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden.

Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (IA/NSTEMI)

Die empfohlene Initialdosis von Angiox bei Patienten mit ACS ist eine intravenöse Bolusgabe von 0,1 mg/kg gefolgt von einer Infusion von 0,25 mg/kg/h. Bei Patienten, die medizinisch behandelt werden müssen, kann die Infusion mit 0,25 mg/kg/h bis zu 72 Stunden fortgesetzt werden.

Falls bei dem Patienten in weiterer Folge eine PCI durchgeführt wird, sollte ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin vor dem Eingriff gegeben und die Infusion für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden.

Nach der PCI kann nach klinischen Erfordernissen wieder die reduzierte Infusionsdosis von 0,25 mg/kg/h für 4 bis 12 Stunden aufgenommen werden.

Für Patienten, die einer Bypassoperation der Koronararterie (CABG) ohne Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, soll die intravenöse (i.v.) Infusion mit Bivalirudin für die Dauer des Eingriffes fortgesetzt werden. Unmittelbar vor dem Eingriff soll eine Bolusgabe von 0,5 mg/kg verabreicht werden, gefolgt von einer Infusion von 1,75 mg/kg/h für die Dauer des Eingriffes.

Für Patienten, die einer Bypassoperation der Koronararterie (CABG) mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, soll die i.v. Infusion mit Bivalirudin bis unmittelbar eine Stunde vor dem Eingriff fortgesetzt werden. Danach ist die Infusion zu beenden und der Patient soll mit unfraktioniertem Heparin (UFH) weiterbehandelt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer alleinigen Bolus-Gabe von Angiox wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen, auch wenn ein kurzer PCI Eingriff geplant ist.

Die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kann zur Beurteilung der Wirksamkeit von Bivalirudin herangezogen werden.

Um nach Möglichkeit das Auftreten niedriger ACT Werte zu verringern, sollte das rekonstituierte und verdünnte Arzneimittel vor der Anwendung sorgfältig gemischt und die Bolusdosis rasch intravenös verabreicht werden.

Der durchschnittliche ACT-Wert 5 Minuten nach der Gabe eines Bivalirudin-Bolus liegt bei 365 ± 100 Sekunden. Ist dieser Wert (ACT nach 5 Minuten) auf unter 225 Sekunden verkürzt, sollte eine zweite Bolusgabe von 0,3 mg/kg erfolgen.

Sobald der ACT Wert mehr als 225 Sekunden beträgt, ist eine weitere Überwachung nicht mehr erforderlich, vorausgesetzt, die 1,75 mg/kg Infusionsdosis wird richtig verabreicht.

Das arterielle Schleusensystem kann zwei Stunden nach Beendigung der Infusion mit Bivalirudin ohne weitere Kontrollen der ACT entfernt werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung (GFR < 30 ml/min) und auch bei dialysepflichtigen Patienten ist Angiox kontraindiziert (siehe unter Abschnitt 4.3).

Die ACS-Dosis (Bolus 0,1 mg/kg, Infusion 0,25 mg/kg/h) sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht angepasst werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30-59 ml/min), die einer PCI unterzogen werden (ob mit Bivalirudin gegen ACS behandelt oder nicht), sollte eine niedrigere Infusionsrate von 1,4 mg/kg/h eingesetzt werden. Die Bolusdosis sollte von der oben beschriebenen Dosierung bei ACS oder PCI nicht verändert werden.

Während der PCI wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Überwachung der Gerinnungszeit mit Parametern wie der ACT empfohlen.

Fünf Minuten nach Gabe der Bolusdosis sollte die ACT bestimmt werden. Liegt der ACT-Wert unter 225 Sekunden, ist eine zweite Bolusdosis von 0,3 mg/kg zu verabreichen und die ACT 5 Minuten nach der zweiten Bolusdosis erneut zu prüfen.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Pharmakokinetische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Verstoffwechslung von Bivalirudin über die Leber begrenzt ist. Daher wurden bei Patienten mit Leberinsuffizienz spezifische Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bivalirudin nicht durchgeführt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist aufgrund der altersbedingten Verschlechterung der Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Pädiatrische Patienten

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Angiox bei Kindern unter 18 Jahren.

Anwendung mit anderen Antikoagulanzen

Bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen, soll die begleitende Standardtherapie vor Einweisung ins Krankenhaus Clopidogrel beinhalten und kann auch die frühzeitige Verabreichung von UFH umfassen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Angiox kann 30 Minuten nach Beendigung der intravenösen Gabe von unfraktioniertem Heparin oder 8 Stunden nach Beendigung der subkutanen Gabe von niedermolekularem Heparin eingeleitet werden.

Angiox kann in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Inhibitor angewendet werden. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen betreffend die Anwendung von Bivalirudin mit oder ohne GPIIb/IIIa Inhibitor.

Verabreichungsweg

Angiox ist zur intravenösen (i.v.) Anwendung bestimmt.

Angiox sollte zunächst rekonstituiert werden, um eine Lösung von 50 mg/ml Bivalirudin zu erhalten. Das rekonstituierte Material wird dann in einem Gesamtvolumen von 50 ml weiter verdünnt, um eine Lösung von 5 mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

Rekonstituiertes und verdünntes Produkt ist vor der Verabreichung gründlich zu mischen.

Ausführliche Anweisungen bezüglich der Verabreichungsmethode finden sich in Abschnitt 6.6.

Angiox wird auf Gewichtsbasis in Form eines anfänglichen Bolus (durch schnelle i.v. Gabe) und anschließender i.v. Infusion verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Angiox ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteile oder gegen Hirudine
- aktiven Blutungen oder erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund einer Störung des Hämostasesystems und/oder irreversiblen Gerinnungsstörungen.
- schwerer unkontrollierter Hypertonie und subakuter bakterieller Endokarditis.
- schwerer Nierenschädigung (GFR <30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angiox ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär anwenden.

Hämorrhagien: Die Patienten sind während der Behandlung sorgfältig im Hinblick auf Symptome und Anzeichen einer Blutung zu überwachen, besonders wenn Bivalirudin in Kombination mit einem anderen Antikoagulans verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Auch wenn bei PCI-Patienten unter Bivalirudin die meisten Blutungen an arteriellen Punktionsstellen auftreten, können bei Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, während der Behandlung prinzipiell überall Blutungen auftreten. Ein unklarer Hämatokrit-, Hämoglobin- oder Blutdruckabfall kann auf eine Blutung hindeuten. Besteht der Verdacht auf eine Blutung, oder wird eine Blutung beobachtet, ist die Behandlung abzubrechen.

Für Bivalirudin ist kein Antidot bekannt, seine Wirkung lässt aber schnell nach ($T^{1/2}$ ist 35 bis 40 Minuten).

Kombinierte Verabreichung mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen:

Es ist davon auszugehen, dass die kombinierte Verabreichung mit Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Bivalirudin in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem Antikoagulans verabreicht wird, sind die klinischen und biologischen Hämostaseparameter regelmäßig zu überwachen.

Bei Patienten, die Warfarin einnehmen und mit Bivalirudin behandelt werden, sollte eine Überwachung des INR-Werts (International Normalised Ratio) in Erwägung gezogen werden, um sicherzustellen, dass der Wert nach Absetzen der Behandlung mit Bivalirudin wieder das vor der Behandlung bestehende Niveau erreicht.

Überempfindlichkeit:

Über allergische Überempfindlichkeitsreaktionen wurde in klinischen Prüfungen gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $\leq 1/100$) berichtet. Vorsichtsmaßnahmen zur Behandlung allergischer Reaktionen sollten getroffen werden. Die Patienten sind über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Brustenge, Keuchatmung, Hypotonie und Anaphylaxie aufzuklären. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Standards für eine Schockbehandlung zu befolgen. Nach der Markteinführung wurde sehr selten ($\leq 1/10.000$) über das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe unter Abschnitt 4.8).

Das Auftreten von Bivalirudin-Antikörpern im Verlauf der Behandlung ist selten. Es wurde kein ursächlicher klinischer Zusammenhang mit dem Auftreten allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen gesichert. Bei Patienten, die in der Vergangenheit mit Lepirudin behandelt wurden und bei denen sich Lepirudin-Antikörper entwickelt haben, ist Vorsicht geboten.

Akute Stentthrombose

Akute Stentthrombose (<24 Stunden) wurde bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen, beobachtet und wurde durch Revaskularisation des Zielgefäßes ((TVR) behandelt (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Die Patienten sollen mindestens 24 Stunden in einer Einrichtung bleiben, die für ischämische Komplikationen ausgerüstet ist, und sie sollen nach der primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden.

Brachytherapie

Eine Thrombusbildung unter PCI wurde während einer Brachytherapie mit Gammastrahlern und Angiox beobachtet.

Angiox ist während einer Brachytherapie mit Betastrahlern mit Vorsicht anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern einschließlich Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban durchgeführt. Die Ergebnisse weisen auf keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln hin.

Ausgehend von dem Wissen über den Wirkmechanismus von Antikoagulanzen (Heparin, Warfarin, Thrombolytika oder Thrombozytenaggregationshemmer) kann davon ausgegangen werden, dass diese Wirkstoffe die Blutungsgefahr erhöhen.

Bei der Kombination von Bivalirudin mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen sind die klinischen und biologischen Hämostaseparameter in jedem Fall regelmäßig zu kontrollieren.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Bivalirudin in der Schwangerschaft liegen nur im begrenzten Umfang oder keine entsprechenden Daten vor. Die tierexperimentellen Untersuchungen sind in Bezug auf Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung unzureichend (siehe unter Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Angiox sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden solange der klinische Zustand der Schwangeren die Behandlung mit Bivalirudin nicht erforderlich macht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bivalirudin in die Muttermilch übergeht. Angiox ist während der Stillzeit mit Vorsicht anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In allen klinischen Studien wurden Daten zu Blutungen getrennt von den unerwünschten Arzneimittelreaktionen erhoben; diese sind in Tabelle 8 mit den für jede Studie benutzten Definitionen für Blutungen zusammengefasst.

Die HORIZONS Studie (Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen)

Die folgenden Angaben zu Nebenwirkungen basieren auf einer klinischen Studie mit Bivalirudin an Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen; 1800 Patienten wurden nur auf Bivalirudin randomisiert und 1802 wurden auf Heparin plus einen GP IIb/IIIa Inhibitor randomisiert. In der mit Heparin plus einem GP IIb/IIIa Inhibitor behandelten Gruppe wurden häufiger Nebenwirkungen berichtet als in der mit Bivalirudin behandelten Gruppe.

Insgesamt traten bei 55,1% der Patienten unter Bivalirudin mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei 8,7% eine unerwünschte Arzneimittelreaktion ein. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen für Bivalirudin sind nach Systemorganklasse in Tabelle 1 aufgeführt. Die Häufigkeit von Stenthrombose innerhalb der ersten 24 Stunden betrug 1,5% bei Patienten unter Bivalirudin und 0,3% bei Patienten unter UFH plus GP IIb/IIIa Inhibitor ($p=0,0002$). In jeder Studiengruppe trat jeweils ein Todesfall nach akuter Stenthrombose auf. Die Häufigkeit von Stenthrombose zwischen 24 Stunden und 30 Tagen betrug 1,2% bei Patienten unter Bivalirudin und 1,9% bei Patienten unter UFH plus GP

I Ib/IIIa Inhibitor ($p=0,1553$). Insgesamt traten 17 Todesfälle nach subakuter Stentthrombose auf - 3 in der Gruppe unter Bivalirudin und 14 in der Gruppe unter UFH plus GP IIb/IIIa. Im Hinblick auf die Stentthromboseraten nach 30 Tagen ($p=0,3257$) und 1 Jahr ($p=0,7754$) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Thrombozyten, Blutungen und Gerinnung

In der HORIZONS Studie kam es häufig zu schweren und kleinen Blutungen ($\geq 1/100$ und $< 1/10$). Die Häufigkeit schwerer und kleiner Blutungen war bei den Patienten unter Bivalirudin signifikant geringer als bei den Patienten unter Heparin plus einem GP IIb/IIIa Inhibitor. Die Häufigkeit schwerer Blutungen ist in Tabelle 8 gezeigt. Schwere Blutungen traten am häufigsten an der Einstichstelle der Schleuse auf. Das häufigste Ereignis war ein Hämatom mit einer Größe < 5 cm an der Einstichstelle.

In der HORIZONS Studie wurde Thrombozytopenie bei 26 (1,6%) der mit Bivalirudin behandelten Patienten und bei 67 (3,9%) der Patienten unter Heparin plus einem GP IIb/IIIa Inhibitor berichtet. Diese mit Bivalirudin behandelten Patienten erhielten alle gleichzeitig Aspirin, alle außer 1 erhielten Clopidogrel und 15 erhielten darüber hinaus auch einen GP IIb/IIIa Inhibitor.

Tabelle 1. HORIZONS Studie; Angaben zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen

Systemorganklassen	Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $\leq 1/100$)	Selten ($\geq 1/10000$ bis $\leq 1/1000$)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktische Reaktion und Schock, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang	
Erkrankungen des Nervensystems		Intrakranielle Blutung	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen		Angina pectoris, Koronararterienthrombose	
Gefäßkrankungen	Schwere Blutungen an einer beliebigen Stelle, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang, kleine Blutungen	Hämatom, Hypotonie	Vaskuläres Pseudoaneurysma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Retroperitoneale Blutungen, Hämatemesis, gastrointestinale Blutungen, Melaena, Erbrechen	Ösophageale Blutungen, peritoneale Blutungen, retroperitoneale Blutungen, Erbrechen
Erkrankungen der Atemwege, des		Hämoptysis, Epistaxis,	

Brustraums und des Mediastinums		Lungenblutungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ecchymosis		Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Leistenschmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Koronarstent thrombose, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang Hämatom an der GefäßEinstichstelle, Blutungen an der GefäßEinstichstelle	Reperfusionverletzung (kein oder langsamer Rückfluss), Prellung	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	

Die ACUITY-Studie (*Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/STEMI)*)

Die folgenden Angaben zu Nebenwirkungen basieren auf den Daten einer klinischen Studie bei 13819 Patienten mit ACS: 4612 waren randomisiert zu Bivalirudin allein, 4604 waren randomisiert zu Bivalirudin plus GP IIb/IIIa Inhibitor und 4603 waren randomisiert zu entweder unfraktioniertem Heparin oder Enoxaparin plus GP IIb/IIIa Inhibitor. Sowohl in der Bivalirudin-Gruppe als auch in den mit Heparin behandelten Vergleichsgruppen kam es bei Frauen sowie bei Patienten über 65 Jahren häufiger zu unerwünschten Ereignissen als bei männlichen oder jüngeren Patienten.

Bei etwa 23,3% der Patienten trat unter Bivalirudin zumindest ein unerwünschtes Ereignis und bei 2,1% eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auf. Die Nebenwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklassen in Tabelle 2 angeführt.

Thrombozyten, Blutungen und Blutgerinnung

Für die ACUITY-Studie wurden Daten zu Blutungen getrennt von den unerwünschten Reaktionen erhoben.

Eine ACUITY schwere Blutung wurde definiert als eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle, retroperitoneale, intraokuläre Blutung oder Blutung im Punktionsbereich, die eine radiologische oder chirurgische Intervention erforderte, Hämatom mit Durchmesser ≥ 5 cm an der Punktionsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 4 g/dl ohne offensichtliche Blutungsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 3 g/dl mit bekannter Blutungsstelle, Reoperation aufgrund einer Blutung, Anwendung von Blutprodukten zur Transfusion. Als leichte Blutungen wurde jedes beobachtete Blutungsereignis definiert, das nicht die Kriterien für eine schwere Blutung erfüllte. Leichte Blutungen traten sehr häufig ($\geq 1/10$), schwere Blutungen häufig auf ($\geq 1/100$ und $< 1/10$).

Die Raten schwerer Blutungen sind in Tabelle 8 für das ITT-Kollektiv und in Tabelle 10 für das Per-Protokoll-Kollektiv (Patienten, die Clopidogrel und Aspirin erhalten) gezeigt. Sowohl leichte als auch schwere Blutungen traten unter Bivalirudin alleine signifikant weniger häufig auf als in den Gruppen mit Heparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor und Bivalirudin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor. Ähnliche Reduktionen von Blutungen wurden bei Patienten festgestellt, die von Therapien auf Basis von Heparin auf Bivalirudin umgestellt wurden (N = 2078).

Zu starken Blutungen kam es am häufigsten im Punktionsbereich der arteriellen Schleuse. Weitere, weniger häufig beobachtete Blutungslokalisationen, die bei mehr als 0,1 % (gelegentlich) auftraten, waren "sonstige" Punktionsstellen, retroperitoneal, gastrointestinal, Ohr, Nase oder Hals.

Thrombozytopenie wurde bei 10 mit Bivalirudin behandelten Patienten in der ACUITY-Studie beschrieben (0,1%). Die Mehrzahl dieser Patienten erhielten gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und 6 dieser 10 Patienten erhielten außerdem auch einen GP IIb/IIIa-Inhibitor. Mortalität wurde bei diesen Patienten nicht beobachtet.

Tabelle 2. ACUITY Studie: Angaben über Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 und <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 und ≤1/100)	Selten (≥1/10000 bis ≤1/1000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			erhöhte INR, Thrombozytopenie, Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktische Reaktion und Schock, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang	
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Intrakranielle Blutungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Ohr-Blutungen
Herzerkrankungen				Bradykardie, perikardiale Blutungen
Gefäßerkrankungen	Leichte Blutungen an einer beliebigen Stelle	Schwere Blutungen an einer beliebigen Stelle, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang, Thrombose, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang	Hypotonie	Vaskuläres Pseudoaneurysma
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Epistaxis	Pharyngeale Blutungen, Hämoptysis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Gastrointestinale Blutungen, Zahnfleischblutungen, Übelkeit, retroperitoneale Blutungen, Melaena, Erbrechen	Hämatemesis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ecchymosis		Urtikaria, Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Brustschmerzen, Rückenschmerzen, Leistschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Blutungen an der Gefäßpunktionsstelle, Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle <5 cm ¹		Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle >5 cm	Reaktionen an der Injektionsstelle

Die REPLACE-2-Studie (Patienten, die sich einer PCI unterziehen)

Die folgenden Angaben über Nebenwirkungen basieren auf den Daten einer klinischen Studie mit Bivalirudin bei 6000 Patienten, die sich einer PCI unterzogen. Die Hälfte dieser Patienten wurde mit Bivalirudin behandelt (REPLACE-2). Sowohl in der Bivalirudin Gruppe als auch in den mit Heparin behandelten Vergleichsgruppen kam es bei Frauen sowie bei Patienten über 65 Jahren häufiger zu unerwünschten Ereignissen als bei männlichen oder jüngeren Patienten.

Bei etwa 30 % der Patienten trat unter Bivalirudin zumindest ein unerwünschtes Ereignis und bei 3 % eine Nebenwirkung auf. Die Nebenwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklassen in Tabelle 3 aufgeführt.

Thrombozyten, Blutungen und Blutgerinnung

Für die REPLACE-2 -Studie wurden Daten zu Blutungen getrennt von den unerwünschten Ereignissen erhoben. Die Raten schwerer Blutungen für das Intent-to-Treat-Kollektiv sind in Tabelle 8 gezeigt.

Als schwere Blutungen galten laut Definition die folgenden Ereignisse: intrakranielle Hämorrhagie, retroperitoneale Hämorrhagie, Blutverlust, der eine Transfusion von mindestens zwei Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat erforderlich machte oder Blutungen, die einen Abfall der Hämoglobinwerte von mindestens 3 g/dl zur Folge hatten oder ein Rückgang der Hämoglobinwerte um mehr als 4 g/dl (bzw. 12 % des Hämatokrits) ohne Identifizierung der Blutungsstelle. Als leichte Hämorrhagien wurde jedes beobachtete Blutungsereignis definiert, das nicht die Kriterien für eine schwere Blutung erfüllte. Leichte Blutungen traten sehr häufig ($\geq 1/10$), schwere Blutungen häufig auf ($\geq 1/100$ und $< 1/10$).

Sowohl leichte als auch schwere Blutungen traten unter Bivalirudin signifikant weniger häufig auf als in der Vergleichsgruppe unter Heparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor. Zu starken Blutungen kam es am

häufigsten im Punktionsbereich der arteriellen Schleuse. Weitere, weniger häufig beobachtete Blutungslokalisationen, die bei mehr als 0,1 % (gelegentlich) auftraten, waren "sonstige" Punktionsstellen, retroperitoneal, gastrointestinal, Ohr, Nase oder Hals.

In REPLACE-2 trat bei 20 der mit Bivalirudin behandelten Patienten Thrombozytopenie auf (0,7%). Die meisten dieser Patienten erhielten gleichzeitig Aspirin und Clopidogrel und 10 von 20 Patienten erhielten auch einen GP IIb/IIIa Inhibitor. Die Mortalitätsrate lag bei diesen Patienten bei Null.

Tabelle 3. REPLACE-2 Studie: Angaben über Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 und <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 und ≤1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktische Reaktion und Schock, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang	
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Intrakranielle Blutungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Ohr-Blutungen
Herzerkrankungen			Angina pectoris, perkardiale Blutungen, ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen	Leichte Blutungen an einer beliebigen Stelle	Schwere Blutungen an einer beliebigen Stelle, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang, Thrombose, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang	Hypotonie, Gefäßerkrankungen, Gefäßanomalien	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Epistaxis, pharyngeale Blutungen, Dyspnoe, Hämoptysis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Zahnfleischblutungen, Erbrechen, retroperitoneale Blutungen, gastrointestinale Blutungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebe			Exanthem, Urtikaria	

bes				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Hämorrhagien an der Gefäßpunkionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Brustschmerzen, Hämorrhagien an der Injektionsstelle	

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung mit bis zum 10fachen der empfohlenen Dosis wurden in klinischen Prüfungen berichtet. Bolus-Einzeldosen von Bivalirudin von bis zu 7,5 mg/kg wurden ebenfalls berichtet. Bei einigen berichteten Fällen von Überdosierung wurden Blutungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist die Behandlung mit Bivalirudin sofort abzubrechen und der Patient engmaschig im Hinblick auf Anzeichen einer Blutung zu überwachen.

Im Falle einer schweren Blutung ist die Behandlung mit Bivalirudin sofort abzubrechen. Ein Antidot für Bivalirudin ist nicht bekannt, jedoch ist Bivalirudin hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkte Thrombininhibitoren, ATC-Code: B01AE06.

Angiox enthält Bivalirudin, einen direkten und spezifischen Thrombininhibitor, der sowohl am katalytischen Zentrum als auch an der Anionenbindungsregion von Thrombin bindet, unabhängig davon, ob Thrombin in der flüssigen Phase oder an Gerinnsel gebunden vorliegt.

Thrombin spielt bei der Entwicklung einer Thrombose eine zentrale Rolle. Es spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere auf und aktiviert Faktor XIII zu Faktor XIIIa. Hierdurch kann lösliches Fibrin durch eine kovalente Bindung quervernetzt werden und so den Thrombus stabilisieren. Darüber hinaus aktiviert Thrombin die Faktoren V und VIII, wodurch die Produktion von Thrombin weiter stimuliert wird. Thrombin aktiviert zusätzlich Thrombozyten und bewirkt ihre Aggregation und die Freisetzung von Granulainhaltstoffen. Bivalirudin hemmt jede dieser Thrombinwirkungen.

Die Bindung von Bivalirudin an Thrombin, und damit dessen Wirkung, ist reversibel, weil Thrombin seinerseits die Bindung von Bivalirudin-Arg₃-Pro₄ langsam aufspaltet, wodurch sich die Funktion des aktiven Zentrums von Thrombin regeneriert. Bivalirudin fungiert also anfänglich als vollständig nicht-kompetitiver Thrombininhibitor, geht jedoch im Laufe der Zeit in einen kompetitiven Inhibitor über. Hierdurch können die zu Beginn gehemmten Thrombinmoleküle mit anderen Gerinnungsfaktoren interagieren und falls erforderlich koagulieren.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Bivalirudin sowohl lösliches (freies) als auch gerinnselgebundenes Thrombin hemmt. Bivalirudin bleibt wirksam und wird durch Produkte der Thrombozyten-Freisetzungreaktion nicht neutralisiert.

In-vitro-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Bivalirudin die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Thrombinzeit (TT) und die Prothrombinzeit (PT) des normalen Humanplasmas konzentrationsabhängig verlängert. Darüber hinaus ließ sich durch Bivalirudin mit Serum von Patienten, bei denen es in der Vergangenheit zu heparininduzierter Thrombozytopenie/heparininduziertem Thrombose-Syndrom (HIT/HITTS) gekommen war, keine Thrombozyten-Aggregationsreaktion induzieren.

Bei gesunden Probanden und bei Patienten zeigt Bivalirudin eine dosis- und konzentrationsabhängige antikoagulatorische Wirkung, die durch die Verlängerung von ACT, aPTT, PT, INR und TT belegt wird. Eine intravenöse Anwendung von Bivalirudin führt innerhalb von Minuten zu einer messbaren Antikoagulation.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Bivalirudin lassen sich mit Hilfe von Gerinnungsparametern wie der ACT beurteilen. Der ACT-Wert korreliert positiv mit der Dosis und Plasmakonzentration des verabreichten Bivalirudins. Daten von 366 Patienten weisen darauf hin, dass die ACT durch eine Begleitbehandlung mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor nicht beeinträchtigt wird.

In klinischen Studien führte Bivalirudin nachweislich zu einer adäquaten Antikoagulation während der PCI.

Die HORIZONS Studie (Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen)

Bei der HORIZONS Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Einfachblindstudie mit zwei Gruppen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bivalirudin bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI mit Implantation entweder eines Stents mit langsamer Freisetzung von Paclitaxal (TAXUS™) oder eines ansonsten identischen unbeschichteten blanken Metallstents (Express2™) unterzogen. Insgesamt wurden 3602 Patienten randomisiert – entweder auf Bivalirudin (1800 Patienten) oder auf unfraktioniertes Heparin plus einen GP IIb/IIIa Inhibitor (1802 Patienten). Alle Patienten erhielten Aspirin und Clopidogrel, wobei zweimal so viele Patienten (ca. 64%) eine Loading-Dosis Clopidogrel von 600 mg als eine Loading-Dosis Clopidogrel von 300 mg erhielten. Ungefähr 66% der Patienten wurden mit unfraktioniertem Heparin vorbehandelt.

Die Bivalirudin-Dosis in HORIZONS war dieselbe wie in der REPLACE-2 Studie (0,75 mg/kg Bolus gefolgt von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde). Insgesamt wurden 92,9% der behandelten Patienten einer primären PCI als primäre Behandlungsstrategie unterzogen.

Die Auswertung und die Ergebnisse für die HORIZONS Studie nach 30 Tagen sind für das Gesamtkollektiv (ITT) in Tabelle 4 gezeigt. Die Ergebnisse nach 1 Jahr entsprechen den Ergebnissen nach 30 Tagen.

Die Definitionen für Blutungen und die Resultate der HORIZONS Studie sind in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 4. Ergebnisse der HORIZONS Studie nach 30 Tagen (Intent-to-Treat-Kollektiv)

Endpunkt	Bivalirudin (%)	Unfraktioniertes Heparin + GP IIb/IIIa Inhibitor (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert*
	N = 1800	N = 1802		
<u>Zusammengesetzter Endpunkt nach 30</u>				

Tagen				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Schwere Blutungen ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Ischämische Komponenten				
Tod jedweder Ursache	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
Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Schlaganfall	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Überlegenheits-p-Wert. ¹ Schwere unerwünschte kardiale/ischämische Ereignisse (MACE) waren definiert als Auftreten eines der folgenden: Tod, Reinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes. ² Schwere Blutungen waren nach der ACUITY Blutungsskala definiert.

ACUITY Studie (Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (IA/NSTEMI))

Die ACUITY Studie war eine prospektive, randomisierte Studie von Bivalirudin mit oder ohne GP IIb/IIIa-Inhibitor (Arm B bzw. C) versus unfraktioniertes Heparin oder Enoxaparin mit GP IIb/IIIa-Inhibitor (Arm A) bei 13819 Patienten mit ACS mit hohem Risiko.

In den Armen B und C der ACUITY-Studie war die empfohlene Dosis von Bivalirudin ein initialer i.v. Bolus von 0,1 mg/kg nach Randomisierung, gefolgt von einer kontinuierlichen i.v. Infusion von 0,25 mg/kg/h - je nach den klinischen Erfordernissen - während der Angiographie.

Falls bei den Patienten nachfolgend eine PCI durchgeführt wurde, sollte ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin gegeben und die Infusion für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden.

Im Arm A der ACUITY-Studie wurde unfraktioniertes Heparin oder Enoxaparin gemäß den relevanten Richtlinien für die Behandlung von akutem Koronarsyndrom (ACS) in Patienten mit Instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (IA/NSTEMI) verabreicht. Patienten in Arm A und B wurden auch randomisiert, um einen GPIIb/IIIa Inhibitor entweder vor Beginn der Angiographie (zum Zeitpunkt der Randomisierung) oder bei der PCI zu erhalten. Insgesamt erhielten 356 (7,7%) Patienten auch aus Arm C einen GP IIb/IIIa Inhibitor.

In der ACUITY-Studie waren die Charakteristika von Hochrisikopatienten, die eine Angiographie innerhalb von 72 Stunden erforderten, gleichmäßig über die 3 Behandlungsarme verteilt. Ungefähr 77% der Patienten hatten eine wiederkehrende Ischämie, 70% hatten dynamische EKG-Veränderungen oder erhöhte kardiale Biomarker, 28% hatten Diabetes und ungefähr 99% aller Patienten unterzogen sich innerhalb von 72 Stunden einer Angiographie.

Nach der angiographischen Untersuchung wurden die Patienten entweder medikamentös behandelt (33%), oder einer PCI (56%) oder einer CABG (11%) unterzogen. Zusätzliche aggregationshemmende Therapien, die in der Studie verwendet wurden, schlossen Aspirin und Clopidogrel ein.

Die primäre Analyse und die Ergebnisse aus der ACUITY-Studie für den 30-Tage- und den 1-Jahresendpunkt für die Gesamtpopulation (ITT) und für die Patienten, die Aspirin und Clopidogrel

laut Protokoll (vor der Angiographie bzw. vor der PCI) erhalten, werden in Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 5. ACUITY Studie: 30-Tage und 1-Jahr Risiko Differenz für den kombinierten ischämischen Endpunkt und seine Komponenten für die Gesamtpopulation (ITT)

	Gesamtpopulation (ITT)				
	Arm A UFH/Enox +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=4603) %	Arm B Bival +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=4604) %	B – A Risiko Diff. (95% CI)	Arm C Bival allein (N=4612) %	C – A Risiko Diff. (95% CI)
30-Tage					
Kombinierte Ischämie	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Tod	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
MI	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Ungeplante Revaskul.	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1-Jahr					
Kombinierte Ischämie	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Tod	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
MI	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Ungeplante Revaskul.	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabelle 6. ACUITY Studie; 30-Tage und 1-Jahr Risiko Differenz für den kombinierten ischämischen Endpunkt und seine Komponenten für Patienten, die Aspirin und Clopidogrel laut Protokoll erhielten*

	Patienten, die Aspirin und Clopidogrel laut Protokoll erhielten				
	Arm A UFH/Enox +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=2842) %	Arm B Bival +GPIIb/IIIa Inhibitor (N=2924) %	B – A Risiko Diff. (95% CI)	Arm C Bival allein (N=2911) %	C – A Risiko Diff. (95% CI)
30-Tage					
Kombinierte Ischämie	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Tod	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
MI	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Ungeplante Revaskul.	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1-Jahr					
Kombinierte Ischämie	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Tod	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Ungeplante Revaskul.	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

Die Häufigkeit von Blutungen sowohl im ACUITY- als auch im TIMI-Ausmaß bis zu Tag 30 für das Intent-to-Treat-Kollektiv ist in Tabelle 8 gezeigt. Die Häufigkeit von Blutungen sowohl im ACUITY- als auch im TIMI-Ausmaß bis zu Tag 30 für das Per-Protokoll-Kollektiv ist in Tabelle 9 gezeigt. Der Vorteil von Bivalirudin gegenüber UFH/Enoxaparin plus GP IIb/IIIa Inhibitor im Hinblick auf Blutungsereignisse wurde nur in der Gruppe unter Bivalirudin-Monotherapie beobachtet.

Die REPLACE-2 Studie (Patienten, die sich einer PCI unterziehen)

Die 30-Tage Ergebnisse, basierend auf Vierfach- und Dreifach-Endpunkten einer randomisierten Doppelblind-Studie mit über 6000 Patienten die sich einer PCI unterzogen (REPLACE-2), sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Definitionen für Blutungen und die Resultate aus der REPLACE-2 Studie sind in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 7. REPLACE-2-Studie Ergebnisse: 30-Tages-Endpunkte (“Intention-to-treat”- und Per-Protokoll-Population)

Endpunkt	Intention-to-treat		Per-Protokoll	
	Bivalirudin (N=2994) %	Heparin + GPIIb/IIIa- Inhibitor (N=3008) %	Bivalirudin (N=2902) %	Heparin + GPIIb/IIIa- Inhibitor (N=2882) %
Vierfach-Endpunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Dreifach-Endpunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponenten:				
Tod	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Schwere Blutung** (basierend auf nicht-TIMI Kriterien – siehe Abschnitt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Dringende Revaskularisation	1,2	1,4	1,2	1,3

* ohne die Komponente Schwere Blutung. **p<0,001

Tabelle 8. Rate schwerer Blutungen in klinischen Studien mit Bivalirudin, Endpunkte bis zu Tag 30 für die Intent-to-Treat-Kollektive

	Bivalirudin (%)			Bival + GP Ib/IIIa Inhibitor (%)	UFH/Enox ¹ + GP Ib/IIIa Inhibitor (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800	N = 4604	N = 3008	N = 4603	N = 1802
Schwere Blutung gemäß Definition im Protokoll	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI Schwere (Nicht- CABG) Blutung	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparin wurde nur in ACUITY als Vergleichspräparat verwendet.

Tabelle 9. ACUITY Studie: Blutungen bis zu Tag 30 für die Patientenpopulation, die Aspirin und Clopidogrel laut Protokoll erhielt*

	UFH/Enox + GP Ib/IIIa Inhibitor (N= 2842) %	Bival + GP Ib/IIIa Inhibitor (N=2924) %	Nur Bival (N=2911) %
ACUITY Ausmaß schwere Blutung	5,9	5,4	3,1
TIMI Ausmaß schwere Blutung	1,9	1,9	0,8

*Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

Definitionen für Blutungen

Schwere REPLACE-2 Blutungen waren definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung, Blutverlust mit anschließender Transfusion von mindestens zwei Einheiten Ganzblut oder Erythrozyten-Konserven oder Blutung mit resultierender Verminderung des Hämoglobinspiegels um mehr als 3 g/dl oder Verminderung des Hämoglobinspiegel um mehr als 4 g/dl (oder 12% des Hämatokrits) ohne bekannte Blutungsstelle.

Eine ACUITY schwere Blutung war definiert als eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle, retroperitoneale, intraokuläre Blutung oder Blutung im Punktionsbereich, die eine radiologische oder chirurgische Intervention erforderte, Hämatom mit Durchmesser ≥ 5 cm an der Punktionsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 4 g/dl ohne offensichtliche Blutungsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 3 g/dl mit bekannter Blutungsstelle, Reoperation aufgrund einer Blutung, Anwendung von Blutprodukten zur Transfusion.

Ein schwere Blutung in der HORIZONS Studie wurde ebenfalls mit der ACUITY Skala definiert. Eine TIMI schwere Blutung wurde definiert als intrakranielle Blutung oder als Abfall des Hämoglobinspiegels von ≥ 5 g/dl

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) und heparininduzierte Thrombozytopenie-Thrombose Syndrome (HIT/HITTS)

Klinische Studien mit einer kleinen Anzahl an Patienten lieferten begrenzte Informationen über die Anwendung von Angiox bei Patienten mit HIT/HITTS.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin wurden bei Patienten evaluiert, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen sowie bei Patienten mit ACS. Man stellte fest, dass diese Eigenschaften linear sind.

Resorption: Die Bioverfügbarkeit von Bivalirudin bei intravenöser Anwendung ist vollständig und unmittelbar. Die mittlere Steady-state-Konzentration von Bivalirudin liegt nach konstanter intravenöser Infusion von 2,5 mg/kg/h bei 12,4 μ g/ml.

Verteilung: Bivalirudin verteilt sich rasch zwischen Plasma und extrazellulärer Flüssigkeit. Das Steady-state-Verteilungsvolumen beträgt 0,1 l/kg. Bivalirudin bindet weder an Plasmaproteine (ausgenommen Thrombin) noch an rote Blutkörperchen.

Biotransformation: Es wird erwartet, dass Bivalirudin als Peptid einen Katabolismus in seine Aminosäurenbestandteile mit anschließender Wiederverwertung der Aminosäuren im Körper-Pool durchläuft. Bivalirudin wird mit Hilfe von Proteasen, u. a. Thrombin, verstoffwechselt. Der primäre Metabolit, der aus der Spaltung der Arg₃-Pro₄-Bindung der N-terminalen Sequenz durch Thrombin resultiert, ist aufgrund des Verlusts seiner Affinität zum katalytischen Zentrum von Thrombin nicht wirksam. Etwa 20 % von Bivalirudin werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Elimination: Der Konzentration-Zeit-Verlauf nach intravenöser Anwendung lässt sich anschaulich durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben. Die Elimination erfolgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einem Prozess erster Ordnung mit einer terminalen Halbwertszeit von 25 ± 12 Minuten. Hieraus resultiert eine Clearance von $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Leberinsuffizienz: Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin sind bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Es werden allerdings keine Veränderungen erwartet, da Bivalirudin nicht durch Leberenzyme wie die Cytochrom-P-450-Isoenzyme verstoffwechselt wird.

Niereninsuffizienz: Die systemische Clearance von Bivalirudin nimmt mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ab. Die Bivalirudin-Clearance ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und

Patienten mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz ist die Clearance um ca. 20 %, bei dialysepflichtigen Patienten um 80 % verringert (Tabelle 10).

Tabelle 10 Pharmakokinetische Parameter von Bivalirudin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.

Nierenfunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halbwertszeit (Minuten)
Normale Nierenfunktion (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Leichte Niereninsuffizienz (60-89 ml/min)	3,4	22
Mittelschwere Niereninsuffizienz (30-59 ml/min)	2,7	34
Schwere Niereninsuffizienz (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialysepflichtige Patienten (Dialysepause)	1,0	3,5 Stunden

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollen unter einer Behandlung mit Angiox Kontrollen von Gerinnungsparametern, wie der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) erfolgen.

Ältere Menschen: Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde im Rahmen von Untersuchungen zur renalen Pharmakokinetik studiert. Eine Dosisanpassung in dieser Altersgruppe sollte auf Basis der Nierenfunktion vorgenommen werden (siehe unter Abschnitt 4.2.)

Geschlecht: Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin zeigen keine geschlechtsspezifischen Wirkungen.

Gewicht: Bivalirudin wird je nach Körpergewicht in mg/kg dosiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Toxizität bei Tieren bei wiederholter oder kontinuierlicher Exposition (1 Tag bis 4 Wochen bei einer Exposition bis zum 10-Fachen der klinischen Steady-state-Plasmakonzentration) beschränkte sich auf überschießende pharmakologische Wirkungen. Ein Vergleich der Studien mit einmaliger und wiederholter Anwendung ergab, dass eine Toxizität hauptsächlich im Zusammenhang mit der Expositionsdauer stand. Alle primären und sekundären Nebenwirkungen infolge einer überschießenden pharmakologischen Wirkung waren reversibel. Nebenwirkungen infolge einer längerfristigen physiologischen Belastung als Reaktion auf eine nicht-homöostatische Koagulation wurden nach kurzfristiger Exposition vergleichbar derjenigen bei der klinischen Anwendung, selbst bei sehr viel höherer Dosierung, nicht beobachtet.

Bivalirudin ist zur kurzzeitigen Anwendung vorgesehen. Daher liegen keine Langzeitdaten über das kanzerogene Potenzial von Bivalirudin vor. In Standardtests auf solche Wirkungen zeigte Bivalirudin kein mutagenes oder klastogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumhydroxyd-Lösung (zur pH-Anpassung).

6.2 Inkompatibilitäten

Die folgenden Arzneimittel dürfen nicht über denselben intravenösen Zugang wie Bivalirudin angewendet werden, da dies zu einer Trübung, Mikropartikelbildung oder starken Präzipitation führt: Alteplase, Amiodaronhydrochlorid, Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Prochlorperazinedisilat, Reteplase, Streptokinase und Vancomycinhydrochlorid.

Die folgenden sechs Arzneimittel weisen dosiskonzentrationsabhängige Inkompatibilitäten mit Bivalirudin auf. Tabelle 11 zeigt eine Zusammenfassung kompatibler und inkompatibler Konzentrationen dieser Verbindungen. Die folgenden Arzneimittel sind mit Bivalirudin bei höheren Konzentrationen inkompatibel: Dobutamin-Hydrochlorid, Famotidin, Haloperidollactat, Labetalol-Hydrochlorid, Lorazepam und Promethazin-HCl.

Tabelle 11. Arzneimittel mit dosiskonzentrationsabhängigen Inkompatibilitäten mit Bivalirudin.

Arzneimittel mit Dosis-konzentrationsabhängigen Inkompatibilitäten	Kompatible Konzentrationen	Inkompatible Konzentrationen
Dobutamin HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol lactat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazin HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen.

Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gefriergetrocknetes Pulver: Nicht über 25°C lagern.

Rekonstituierte Lösung: Im Kühlschrank lagern (2-8°C). Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Angiox ist ein gefriergetrocknetes Pulver in Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Typ-1-Glas zu 10 ml, die mit einem Butylgummistopfen verschlossen und einer Kappe aus gepresstem Aluminium versiegelt.

Angiox ist in Packungen mit 2 und 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Zubereitung

Die Zubereitung und die Anwendung von Angiox sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke werden in eine Durchstechflasche Angiox gegeben und leicht geschwenkt bis sich alles vollständig aufgelöst hat und die Lösung klar ist.

5 ml werden aus der Durchstechflasche entnommen und weiterverdünnt mit 5%iger Glucoselösung zur Injektion oder mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Injektion in einem Gesamtvolumen von 50 ml, um eine Endkonzentration von 5mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbungen zu kontrollieren.

Lösungen, die Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach gelbe Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den vor Ort geltenden Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/289/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.09.2004/20.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

11/2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Risiko Management Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt zu, die Studien und Pharmakovigilanz Aktivitäten, die im Pharmakovigilanz Plan angeführt sind, wie in Version 8 des Risiko Management Plans (RMP) vereinbart und in Modul 1.8.2 der Genehmigung für das Inverkehrbringen dargestellt, sowie jede Folgeänderungen des RMP, denen vom CHMP zugestimmt wurde, durchzuführen.

Entsprechend der CHMP Guideline zu Risiko Management Systemen für Humanarzneimittel soll der überarbeitete RMP gleichzeitig mit dem nächsten Periodic Safety Update Report (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich soll ein überarbeiteter RMP eingereicht werden:

- Bei Erhalt neuer Informationen, die einen Einfluss auf die derzeitige Sicherheitsspezifikation, den Pharmakovigilanz Plan oder die Aktivitäten zur Risiko Minimierung haben können
- Innerhalb von 60 Tagen, wenn ein wichtiger (Pharmakovigilanz oder Risiko Minimierung) Meilenstein erreicht wurde
- Auf Anfrage der EMEA

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton (Packung mit 2 Durchstechflaschen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung
Bivalirudin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin
Nach Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin
Nach Verdünnung enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol,
Natriumhydroxid-Lösung 2%

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung
2 Durchstechflaschen

5. HINWEIS ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Gefriergetrocknetes Pulver: Nicht über 25°C lagern
Rekonstituierte Lösung: Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
Verdünnte Lösung: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

The Medicines Company UK Ltd.
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VEREINIGTES KÖNIGREICH

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/289/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. Nummer

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
Umkarton (Packung mit 10 Durchstechflaschen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung
Bivalirudin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin
Nach Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin
Nach Verdünnung enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol,
Natriumhydroxid-Lösung 2%

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEIS ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Gefriergetrocknetes Pulver: Nicht über 25°C lagern
Rekonstituierte Lösung: Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
Verdünnte Lösung: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

The Medicines Company UK Ltd.
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VEREINIGTES KÖNIGREICH

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/289/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. Nummer

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung
Bivalirudin
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. Nummer

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER
Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder
Infusionslösung
Bivalirudin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Angiox und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Angiox beachten?
3. Wie wird Angiox angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Angiox aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ANGIOX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Angiox enthält eine Substanz mit der Bezeichnung Bivalirudin und ist ein antithrombotisches Arzneimittel. Antithrombotika sind Arzneimittel, die die Entstehung von Blutgerinnseln (Thrombose) verhindern.

Angiox wird zur Behandlung bei folgenden Patienten angewendet:

- Patienten mit Brustschmerzen aufgrund einer Herzkrankheit (akute Koronarsyndrome - ACS)
- Patienten, die zur Behandlung von Verschlüssen in den Blutgefäßen operiert werden (Angioplastie und/oder oder perkutane Koronarangioplastie - PCI).

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ANGIOX BEACHTEN?

Angiox darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Bivalirudin oder einen der sonstigen Bestandteile von Angiox (eine Liste der sonstigen Bestandteile finden Sie in Abschnitt 6) oder gegen Hirudine sind.
- wenn Sie Blutungen in Magen, Darm, Blase oder anderen Organen haben oder kürzlich hatten, z.B.: wenn Ihnen Blut (ausgenommen Menstruationsblut) in Ihrem Stuhl oder Urin aufgefallen ist.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Blutgerinnung (verminderte Anzahl von Blutplättchen) haben oder hatten.
- wenn Sie starken Bluthochdruck haben.
- wenn Sie eine Infektion des Herzmuskels oder der Herzklappen (Endokarditis) haben.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben oder Dialyse benötigen.

Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Angiox ist erforderlich,

- wenn Blutungen auftreten (in diesem Fall wird die Behandlung mit Angiox abgebrochen). Ihr Arzt wird Sie während der gesamten Behandlung auf Anzeichen von Blutungen kontrollieren.
- wenn Sie bereits einmal mit ähnlichen Arzneimitteln wie Angiox (z.B. Lepirudin) behandelt wurden.
- Vor dem Beginn der Injektion oder Infusion wird Sie Ihr Arzt über die möglichen Zeichen einer allergischen Reaktion informieren. Solche Reaktionen sind selten (sie treten bei weniger als 1 von 1000 behandelten Patienten auf).
- wenn Sie einer Strahlenbehandlung der Gefäße unterzogen wurden, die das Herz mit Blut versorgen (diese Behandlung wird Beta- oder Gamma-Brachytherapie genannt).
- wenn Sie ein Kind sind (unter 18 Jahre), weil dieses Arzneimittel dann für Sie nicht geeignet ist.

Bei Anwendung von Angiox mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt,
- wenn Sie Arzneimittel zur Blutverdünnung (Antikoagulantien, z.B. Warfarin) oder Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnsel (Antithrombotika) anwenden,

denn diese Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Angiox das Risiko für Nebenwirkungen wie Blutungen erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie **müssen** Ihren Arzt informieren, falls

- Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten
- Sie beabsichtigen, schwanger zu werden
- Sie derzeit stillen.

Angiox sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig notwendig. Ihr Arzt wird entscheiden, ob diese Behandlung für Sie geeignet ist oder nicht. Wenn Sie stillen, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Angiox angewendet werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, aber man weiß, dass die Wirkungen dieses Arzneimittels nur kurzfristig sind. Angiox wird nur bei Patienten angewendet, die im Krankenhaus sind. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

3. WIE WIRD ANGIOX ANGEWENDET?

Ihre Behandlung mit Angiox wird von einem Arzt überwacht. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Angiox Ihnen verabreicht wird und wird das Arzneimittel vorbereiten.

Angiox ist zur Injektion bestimmt gefolgt von einer Infusion (Tropflösung) in eine Vene (niemals in einen Muskel). Die Verabreichung wird von einem Arzt vorgenommen und überwacht, der Erfahrung bei der Behandlung und Betreuung von Patienten mit Herzkrankheiten hat.

Die Dosis, die Sie erhalten wird von Ihrem Körpergewicht und von der Art der Therapie abhängen, die Sie erhalten.

Dosierung

Für Patienten mit akuten Koronarsyndromen (ACS) beträgt die empfohlene **Startdosis**:

- **0,1 mg/kg** Körpergewicht als Injektion gefolgt von einer Infusion (Tropflösung) mit **0,25 mg/kg** Körpergewicht pro Stunde.

Falls Sie **danach** eine Behandlung mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) benötigen, wird die Dosis folgendermaßen erhöht:

- **0,5 mg/kg** Körpergewicht für die Injektion, gefolgt von einer Infusion mit **1,75 mg/kg** Körpergewicht pro Stunde
- Wenn diese Behandlung beendet ist, kann die Infusion wieder auf **0,25 mg/kg** Körpergewicht pro Stunde reduziert werden.

Wenn Sie sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen müssen, wird die Behandlung mit Bivalirudin entweder eine Stunde vor der Operation abgebrochen oder Sie erhalten eine zusätzliche Dosis von **0,5 mg/kg/Körpergewicht** durch Injektion und eine anschließende Infusion von **1,75 mg/kg/Körpergewicht/Stunde**.

Für Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) beginnen, beträgt die empfohlene Dosis:

- **0,75 mg/kg** Körpergewicht als Injektion, unmittelbar gefolgt von einer Infusion mit **1,75 mg/kg** Körpergewicht pro Stunde (die Infusion kann bis zu 4 Stunden dauern).

Falls Sie leichte Nierenprobleme haben, muss Ihre Dosis von Angiox unter Umständen reduziert werden.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie behandelt werden sollen.

Wenn Sie eine größere Menge von diesem Arzneimittel erhalten, als Sie sollten

Ihr Arzt wird entscheiden, welche Behandlung notwendig ist, einschließlich Absetzen des Arzneimittels und Überwachung auf Zeichen von schädlichen Wirkungen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Angiox Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese Nebenwirkungen können mit bestimmten Häufigkeiten auftreten, die unten wie folgt definiert sind:

- Sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Anwendern
- Häufig: betrifft 1 bis 10 Anwender von 100
- Gelegentlich: betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000
- Selten: betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000
- Sehr selten: betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000
- Unbekannt: Die Häufigkeit kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden.

Falls Nebenwirkungen auftreten, könnte eine ärztliche Behandlung erforderlich sein.

Die häufigsten wichtigen Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Angiox sind Blutungen, die an jeder beliebigen Stelle im Körper auftreten können. Diese können schwerwiegend sein und können - **in seltenen Fällen** - tödlich verlaufen. Blutungen sind wahrscheinlicher, wenn Angiox in Kombination mit anderen gerinnungshemmenden oder antithrombotischen Medikamenten verabreicht wird (siehe Abschnitt 2 ‚Bei Anwendung von Angiox mit anderen Arzneimitteln‘).

Wenn Sie eine der folgenden, möglicherweise schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- **während Sie noch im Krankenhaus sind: Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder den Krankenpfleger -**
- **wenn Sie schon aus dem Krankenhaus entlassen wurden: Suchen Sie sofort die Notambulanz im nächsten Krankenhaus auf -**

- **Blutung** - eine **sehr häufige** Nebenwirkung. Diese könnte zu Komplikationen wie Anämie (Blutarmut) oder zu einem Hämatom (Bluterguss) führen.
- **allergische Reaktionen** wie etwa Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper, Engegefühl in der Brust. Das sind **gelegentliche** Nebenwirkungen, die schwerwiegend oder sogar tödlich sein können.
- **Thrombose** (Blutgerinnsel) – eine **häufige** Nebenwirkung, die zu schwerwiegenden oder tödlichen Komplikationen wie einem Herzanfall führen könnte.
- **Schmerzen, Blutung und Bluterguss an der Punktionsstelle** (nach einer PCI Behandlung), die schmerzhaft sein können. Diese Nebenwirkungen sind **häufig**.

Wenn Sie eine der folgenden (möglicherweise weniger schwerwiegenden) Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- **während Sie noch im Krankenhaus sind: Informieren Sie Ihren Arzt oder den Krankenpfleger**
- **wenn Sie schon aus dem Krankenhaus entlassen wurden: Suchen Sie sofort die Notambulanz im nächsten Krankenhaus auf -**

Gelegentliche Nebenwirkungen:

- **schwere** Blutergüsse (diese könnten die Folge einer Verminderung der Blutplättchen in Ihrem Blut sein und das Blut könnte daher unter Umständen nicht so rasch gerinnen wie es sollte)
- Kopfschmerzen
- Veränderungen des Blutdrucks
- Veränderungen der Herzfrequenz
- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Rückenschmerzen
- Brustschmerzen
- Kurzatmigkeit
- Ausschlag

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ANGIOX AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Angiox darf nach dem auf dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Gefriergetrocknetes Pulver: Nicht über 25°C lagern.

Rekonstituierte Lösung: Im Kühlschrank lagern (2-8°C). Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Die Lösung sollte eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung sein. Ihr Arzt wird die Lösung kontrollieren und sie entsorgen, falls sie Partikel enthält oder eine Verfärbung zeigt.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Angiox enthält

- Der Wirkstoff ist Bivalirudin.
- Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin.
- Nach der Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin.
- Nach Verdünnung enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol und Natriumhydroxid.

Wie Angiox aussieht

Angiox ist eine weißes bis cremefarbenes Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas.

Angiox ist in Packungen mit 2 und 10 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller:

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Česká republika

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

Deutschland

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

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
vagy +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

Nederland

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd
Tel. Nr.: + 800 843 633 26
arba +41 61 564 1320
El. paštas: 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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im: 11/2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.