

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Angiox 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg μπιβαλιρουδίνης.

Μετά την ανασύσταση 1 ml περιέχει 50 mg μπιβαλιρουδίνης.

Μετά την αραιώση 1 ml περιέχει 5 mg μπιβαλιρουδίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Angiox ενδείκνυται ως αντιπηκτικό για ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική παρέμβαση στεφανιαίων (percutaneous coronary intervention-PCI), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) που υποβάλλονται σε πρωτοπαθή PCI.

Το Angiox ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οξεία ασταθής στηθάγχη/έμφρακτο του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI προγραμματισμένη για επείγουσα ή πρόωρη παρέμβαση).

Το Angiox θα πρέπει να χορηγείται με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Angiox πρέπει να χορηγείται από ιατρό με εμπειρία σε φροντίδα οξέων στεφανιαίων είτε σε διαδικασίες παρέμβασης στεφανιαίων.

Δοσολογία

Ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς PCI

Η συνιστώμενη δόση του Angiox για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI είναι μια ενδοφλέβια bolus χορήγηση 0,75 mg/kg βάρους σώματος ακολουθούμενη αμέσως από μια ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 1,75 mg/kg βάρους σώματος/ώρα για τη διάρκεια τουλάχιστον της επέμβασης. Η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί έως 4 ώρες μετά από την PCI όπως απαιτείται κλινικά. Μετά από τη διακοπή της έγχυσης σε ρυθμό 1,75 mg/kg/ώρα, η δόση της έγχυσης μπορεί να μειωθεί σε 0,25 mg/kg/ώρα επί 4 – 12 ώρες όπως απαιτείται κλινικά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά από πρωτοπαθή PCI για σημεία και συμπτώματα που είναι συμβατά με ισχαιμία μυοκαρδίου.

Ασθενείς με ασταθή στηθάγχγη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI)

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Angiox για ασθενείς με ACS είναι μια ενδοφλέβια bolus χορήγηση 0,1 mg/kg ακολουθούμενη από μια έγχυση 0,25 mg/kg/ώρα. Ασθενείς που θα πρέπει να παρακολουθούνται ιατρικά μπορούν να συνεχίσουν την έγχυση 0,25 mg/kg/ώρα μέχρι 72 ώρες.

Εάν οι ασθενείς υποβληθούν σε PCI, μια πρόσθετη bolus χορήγηση 0,5 mg/kg μπιβαλιρουδίνης θα πρέπει να χορηγείται πριν από την επέμβαση και η έγχυση να αυξάνεται σε 1,75 mg/kg/ώρα για τη διάρκεια της επέμβασης.

Μετά την PCI, η μειωμένη δόση έγχυσης των 0,25 mg/kg/ώρα μπορεί να συνεχισθεί για 4 έως 12 ώρες ως κλινικά απαραίτητη.

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη παλλόμενης καρδιάς, η ενδοφλέβια (IV) έγχυση της μπιβαλιρουδίνης πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την ώρα του χειρουργείου. Ακριβώς πριν την επέμβαση, θα πρέπει να χορηγηθεί μία bolus δόση 0,5 mg/kg ακολουθούμενη από μία έγχυση 1,75 mg/kg/ώρα καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης.

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη εξωσωματικής κυκλοφορίας, η IV έγχυση της μπιβαλιρουδίνης πρέπει να συνεχιστεί έως μία ώρα πριν την επέμβαση, μετά την οποία η έγχυση πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί στον ασθενή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (unfractionated heparin, UFH).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δόσης bolus του Angiox δεν έχει εκτιμηθεί και δε συνιστάται ακόμα και όταν προγραμματίζεται μικρή διαδικασία PCI παρέμβασης.

Ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (activated clotting time-ACT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της μπιβαλιρουδίνης.

Προκειμένου να μειωθούν οι πιθανότητες για χαμηλές τιμές ACT, το αραιωμένο και ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να έχουν αναμιχθεί καλά πριν από τη χορήγηση και η δόση bolus πρέπει να χορηγηθεί με μια γρήγορη ενδοφλέβια έγχυση.

Οι τιμές ACT σε 5 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης bolus μπιβαλιρουδίνης κυμαίνονται στα 365 +/- 100 δευτερόλεπτα. Αν η τιμή ACT 5λέπτου είναι μικρότερη από 225 δευτερόλεπτα, πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση bolus 0,3 mg/kg.

Όταν η τιμή ACT είναι μεγαλύτερη από 225 δευτερόλεπτα, δεν απαιτείται περαιτέρω παρακολούθηση υπό την προϋπόθεση ότι χορηγείται σωστά η δόση έγχυσης 1,75 mg/kg.

Το αρτηριακό θηκάριο μπορεί να αφαιρεθεί 2 ώρες μετά από τη διακοπή της έγχυσης της μπιβαλιρουδίνης, χωρίς περαιτέρω παρακολούθηση ACT.

Νεφρική ανεπάρκεια

Το Angiox αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR<30 ml/min) και επίσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η δόση ACS (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/ώρα έγχυση) δε θα πρέπει να προσαρμόζεται.

Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 30-59 ml/min) που υποβάλλονται σε PCI (είτε είναι υπό θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη για ACS είτε όχι) πρέπει να λαμβάνουν ένα χαμηλότερο ρυθμό έγχυσης 1,4 mg/kg/ώρα. Η δόση bolus δεν θα πρέπει να τροποποιείται από τη δοσολογία που περιγράφεται κάτω από τα λήμματα ACS και PCI ανωτέρω.

Κατά τη διάρκεια της (PCI), συνιστάται η παρακολούθηση του χρόνου πήξης, όπως η τιμή ACT σε

ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η τιμή ACT πρέπει να ελέγχεται 5 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης bolus. Αν η τιμή ACT είναι μικρότερη από 225 δευτερόλεπτα, πρέπει να χορηγείται μια δεύτερη δόση bolus 0,3 mg/kg και να επανελέγχεται η τιμή ACT 5 λεπτά μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης bolus.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στη δόση. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ο ηπατικός μεταβολισμός της μιβαλιρουδίνης είναι περιορισμένος, επομένως η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μιβαλιρουδίνης δεν έχουν μελετηθεί συγκεκριμένα σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Ηλικιωμένοι

Απαιτείται προσοχή όσον αφορά τους ηλικιωμένους λόγω της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Δεν υπάρχει σχετική ένδειξη για χρήση του Angiox σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.

Χρήση με άλλη αντιπηκτική θεραπεία

Σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτοπαθή PCI, η τυπική προνοσοκομειακή επικουρική θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει την κλοπιδογρέλη και ενδέχεται να συμπεριλαμβάνει την πρόωρη χορήγηση UFH (Βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς μπορούν να αρχίσουν με Angiox 30 λεπτά μετά τη διακοπή της ενδοφλεβίως χορηγούμενης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή 8 ώρες μετά τη διακοπή της υποδοριώς χορηγούμενης χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης.

Το Angiox μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αναστολείς GPIIb/IIIa. Ανατρέξτε στο κεφάλαιο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά τη χρήση της μιβαλιρουδίνης με ή χωρίς αναστολέα GPIIb/IIIa.

Τρόπος χορήγησης

Το Angiox προορίζεται για ενδοφλέβια (IV) χρήση.

Το Angiox θα πρέπει αρχικά να ανασυσταθεί ώστε να παραχθεί διάλυμα 50 mg/ml μιβαλιρουδίνης. Το ανασυσταθέν υλικό θα πρέπει στη συνέχεια να αραιωθεί περαιτέρω σε συνολικό όγκο 50 ml για να παραχθεί διάλυμα 5 mg/ml μιβαλιρουδίνης.

Το ανασυσταθέν και αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να αναμιχθούν πλήρως πριν από τη χορήγηση.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6 για πλήρεις οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χορήγησης.

Το Angiox χορηγείται ως φαρμακευτικό σχήμα με βάση το βάρος, το οποίο αποτελείται από μία αρχική bolus δόση (με γρήγορη ενδοφλέβια έγχυση) και στη συνέχεια ενδοφλέβια έγχυση.

4.3 Αντενδείξεις

Το Angiox αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή στις ιρουδίνες.
- ενεργή αιμορραγία ή αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω διαταραχών της αιμόστασης ή/και μη αναστρέψιμων διαταραχών πήξης
- σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση

- υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR<30 ml/min) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Angiox δεν προορίζεται για ενδομυϊκή χρήση. Μην το χορηγείτε ενδομυϊκώς.

Αιμορραγία

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα και ενδείξεις αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η μπιβαλιρουδίνη συνδυάζεται με κάποιο άλλο αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5). Αν και το μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγίας που σχετίζεται με την μπιβαλιρουδίνη παρουσιάζεται στο σημείο παρακέντησης της αρτηρίας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, μπορεί να παρουσιαστεί αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία. Μείωση του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης ή της πίεσης αίματος αγνώστου αιτιολογίας μπορεί να υποδηλώνει αιμορραγία. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν παρατηρηθεί ή υπάρχει υπογία αιμορραγίας.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την μπιβαλιρουδίνη, ωστόσο, η επίδρασή της εξασθενεί γρήγορα (το T½ είναι 35 έως 40 λεπτά).

Συγγορήγηση αναστολέων αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικών

Η συνδυασμένη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5). Οι κλινικές και βιολογικές παράμετροι της αιμόστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, όταν η μπιβαλιρουδίνη συνδυάζεται με αναστολείς αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά φάρμακα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) για να διασφαλιστεί ότι επιστρέφει στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία μετά τη διακοπή της θεραπείας με μπιβαλιρουδίνη.

Υπερευαισθησία

Σπάνιως αναφέρθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$) σε κλινικές δοκιμές. Θα πρέπει να γίνεται κατάλληλη προετοιμασία για την αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώτα σημάδια αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των εξανθημάτων, της γενικευμένης κνίδωσης, του σφιζίματος στο στήθος, του αναπνευστικού συριγμού, της υπότασης και της αναφυλαξίας. Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα τρέχοντα ιατρικά πρότυπα αντιμετώπισης της καταπληξίας. Εξαιρετικά σπάνια έχει αναφερθεί αναφυλαξία ($\leq 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. λήμμα 4.8).

Θετικά αντισώματα μπιβαλιρουδίνης λόγω της θεραπείας είναι σπάνια και δεν έχουν συσχετιστεί με κλινικές ενδείξεις αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με λεπιρουδίνη και έχουν αναπτύξει αντισώματα ενάντια στην λεπιρουδίνη.

Οξεία θρόμβωση του στεντ

Οξεία θρόμβωση του στεντ (<24 ώρες) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτοπαθή PCI η οποία έχει αντιμετωπιστεί με επαναγγείωση του αγγείου-στόχου (Target-Vessel Revascularization, TVR) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1)/

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν επί 24 ώρες τουλάχιστον σε κάποια εγκατάσταση ικανή για αντιμετώπιση των ισχαιμικών επιπλοκών και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά από πρωτοπαθή PCI για σημεία και συμπτώματα που είναι συμβατά με ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Βραχυθεραπεία

Έχει παρατηρηθεί σχηματισμός θρόμβου κατά τη διάρκεια επεμβάσεων γ-βραχυθεραπείας με το Angiox.

Το Angiox πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περιπτώσεις επεμβάσεων β-βραχυθεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αναστολείς αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέως, της τικλοπιδίνης, της κλοπιδογρέλης, της αμπσιξιμάμπης, της επιφιμπατίδης, και της τιροφιμπάνης. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Από τη γνώση του μηχανισμού δράσης τους, η συνδυασμένη χρήση αντιπηκτικών φαρμακευτικών προϊόντων (ηπαρίνη, βαρφαρίνη, θρομβολυτικά ή αναστολείς αιμοπεταλίων) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Πάντως, όταν η μπιβαλιρουδίνη συνδυάζεται με αναστολείς αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά φάρμακα, οι κλινικές και βιολογικές παράμετροι της αιμόστασης πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση της μπιβαλιρουδίνης σε εγκύους. Οι μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. λήμμα 5.3).

Το Angiox δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η μπιβαλιρουδίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Angiox πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, έγινε συλλογή δεδομένων αιμορραγίας ξεχωριστά από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο τα οποία συνοψίζονται στον πίνακα 8 μαζί με τους ορισμούς της αιμορραγίας όπως χρησιμοποιήθηκαν για κάθε μελέτη.

Η δοκιμή HORIZONS (Ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτοπαθή PCI)

Τα ακόλουθα δεδομένα ανεπιθύμητων αντιδράσεων βασίζονται σε μια κλινική μελέτη της μπιβαλιρουδίνης σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτοπαθή PCI. Τυχαιοποιήθηκαν 1800 ασθενείς στο σκέλος με μονοθεραπεία με μπιβαλιρουδίνη και 1802 στο σκέλος με ηπαρίνη σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα ηπαρίνης σε συνδυασμό με GP IIb/IIIa σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη.

Συνολικά το 55,1% των ασθενών που έλαβαν μπιβαλιρουδίνη εμφάνισαν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν και 8,7% εμφάνισαν μια ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο για τη μπιβαλιρουδίνη παρατίθενται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος

στον πίνακα 1. Η επίπτωση της θρόμβωσης του στεντ εντός των πρώτων 24 ωρών ήταν 1,5% σε ασθενείς που λαμβάνουν μπιβαλιρουδίνη έναντι 0,3% σε ασθενείς που λαμβάνουν UFH σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa ($p = 0,0002$). Παρουσιάστηκαν δύο θάνατοι μετά από οξεία στένωση του στεντ, 1 σε κάθε σκέλος της μελέτης. Η επίπτωση της θρόμβωσης του στεντ σε διάστημα μεταξύ 24 ωρών και 30 ημερών ήταν 1,2% σε ασθενείς που λάμβαναν μπιβαλιρουδίνη έναντι 1,9% σε ασθενείς που λάμβαναν UFH σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa ($p = 0,1553$). Παρουσιάστηκαν συνολικά 17 θάνατοι μετά από υποξεία στένωση του στεντ, 3 στο σκέλος της μπιβαλιρουδίνης και 14 στο σκέλος της UFH σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά της θρόμβωσης του στεντ μεταξύ των σκελών θεραπείας στις 30 ημέρες ($p = 0,3257$) και στο 1 έτος ($p = 0,7754$).

Αιμοπετάλια, αιμορραγία και πήξη

Στη μελέτη HORIZONS, εμφανίστηκαν συχνά τόσο περιστατικά μείζονος όσο και περιστατικά ελάσσονος αιμορραγίας ($> 1/100$ και $<1/10$). Η επίπτωση της μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa. Η επίπτωση της μείζονος αιμορραγίας φαίνεται στον πίνακα 8. Η μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε συχνότερα στο σημείο παρακέντησης του θηκαριού. Το πιο συχνό συμβάν ήταν ένα αιμάτωμα < 5 cm στο σημείο της παρακέντησης.

Στη μελέτη HORIZONS, αναφέρθηκε θρομβοκυτταροπενία σε 26 (1,6%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη και σε 67 (3,9%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa. Όλοι αυτοί οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη έλαβαν ταυτόχρονα ασπιρίνη, όλοι εκτός από 1 έλαβαν κλοπιδογρέλη και 1 έλαβε επίσης αναστολέα GP IIb/IIIa.

Πίνακας 1. Δοκιμή HORIZONS: Δεδομένα ανεπιθύμητης αντίδρασης στο φάρμακο

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνή ($\geq 1/100$ έως $<1/10$)	Όχι συχνή ($\geq 1/1000$ έως $\leq 1/100$)	Σπάνια $\geq 1/10.000$ έως $\leq 1/1000$
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία, θρομβοκυτταροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και της καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ενδοκράνια αιμορραγία	Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές		Στηθάγχη, θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας	
Αγγειακές διαταραχές	Μείζων αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο, συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση, ελάσσονα αιμορραγία	Αιμάτωμα, υπόταση	Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα
Διαταραχές του		Οπισθοπεριτοναϊκή	Αιμορραγία από τον

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνή ($\geq 1/1000$ έως $\leq 1/100$)	Σπάνια $\geq 1/10.000$ έως $\leq 1/1000$
γαστρεντερικού συστήματος		αιμορραγία, αιματέμεση, γαστρεντερική αιμορραγία, μέλαινα κένωση, ναυτία	οισοφάγο, περιτοναϊκή αιμορραγία, οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, έμετος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Αιμόπτυση, επίσταξη, πνευμονική αιμορραγία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εκχύμωση		Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Άλγος στη βουβωνική χώρα
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και επιπλοκές της διαδικασίας	Θρόμβωση του στεφανιαίου στεντ συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση, αιμάτωμα στο σημείο παρακέντησης του αγγείου, αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης του αγγείου	Τραυματισμός λόγω επαναιμάτωσης (καμία ή αργή επαναροή), διάσειση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία	

Η Μελέτη ACUITY (Ασθενείς με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (UA/NSTEMI))

Τα παρακάτω στοιχεία σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε μια κλινική μελέτη της μπιβαλιρουδίνης σε 13.819 ασθενείς με ACS: 4612 τυχαιοποιήθηκαν σε μπιβαλιρουδίνη μόνο, 4604 τυχαιοποιήθηκαν σε μπιβαλιρουδίνη με αναστολέα GP IIb/IIIa και 4.603 τυχαιοποιήθηκαν ή σε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ενοξαπαρίνη με αναστολέα GP IIb/IIIa. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές σε γυναίκες και ασθενείς άνω των 65 ετών τόσο στην ομάδα που λάμβανε μπιβαλιρουδίνη όσο και στην ομάδα που λάμβανε ηπαρίνη σε σύγκριση με άνδρες ή νεότερους ασθενείς.

Περίπου το 23,3% των ασθενών που λάμβανε μπιβαλιρουδίνη παρουσίασε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη αντίδραση και το 2,1% παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τη μπιβαλιρουδίνη παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος στον Πίνακα 2.

Αιμοπετάλια, αιμορραγία και πήξη

Στην ACUITY τα στοιχεία σχετικά με την αιμορραγία συλλέχθηκαν ξεχωριστά από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Στην ACUITY ως μείζων αιμορραγία ορίστηκε η παρουσία μίας από τις εξής: ενδοκρανιακή,

οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοφθάλμια, προσέγγιση της θέσης της αιμορραγίας που απαιτεί ακτινολογική ή χειρουργική παρέμβαση, αιμάτωμα διαμέτρου ≥ 5 cm στο σημείο της παρακέντησης, μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ≥ 4 g/dl χωρίς να έχει εντοπιστεί κάποιο σημείο αιμορραγίας, μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ≥ 3 g/dl με εντοπισμένο σημείο αιμορραγίας, επανεπέμβαση για αιμορραγία ή χρήση οποιουδήποτε προϊόντος αίματος για μετάγγιση. Ως ελάσσων αιμορραγία ορίστηκε κάθε παρατηρούμενο αιμορραγικό επεισόδιο που δεν πληρούσε τα κριτήρια της μείζονος. Ελάσσων αιμορραγία παρουσιάστηκε πολύ συχνά ($\geq 1/10$) και μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε συχνά ($\geq 1/100$ και $< 1/10$).

Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας φαίνονται στον πίνακα 8 για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας και στον πίνακα 10 για τον πληθυσμό σύμφωνα με το πρωτόκολλο (ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη). Τόσο η μείζων όσο και η ελάσσων αιμορραγία ήταν σημαντικά λιγότερο συχνές στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης μόνο από ότι στις ομάδες που λάμβαναν ηπαρίνη με αναστολέα GP IIb/IIIa και μπιβαλιρουδίνη με αναστολέα GP IIb/IIIa. Όμοιες μειώσεις στην αιμορραγία παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που εισήλθαν στην μπιβαλιρουδίνη από θεραπείες βασισμένες στην ηπαρίνη (N=2.078).

Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε πιο συχνά στο σημείο εισόδου του θηκαρίου. Άλλα σημεία λιγότερο συχνής αιμορραγίας με αιμορραγία μεγαλύτερη από 0,1% (όχι συχνή) περιλάμβαναν «άλλα» σημεία παρακέντησης, την οπισθοπεριτοναϊκή χώρα, τη γαστρεντερική οδό, τα αυτιά, τη μύτη ή το λάρυγγα.

Θρομβοκυτταροπενία παρουσιάστηκε σε 10 ασθενείς που έλαβαν μπιβαλιρουδίνη και οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη ACUIFY (0,1%). Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών λάμβανε παράλληλα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη και 6 από τους 10 ασθενείς λάμβαναν επίσης έναν αναστολέα GP IIb/IIIa. Η θνησιμότητα για αυτούς τους ασθενείς ήταν μηδενική.

Πίνακας 2. Μελέτη ACUTY: Στοιχεία σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως ≤1/100)	Σπάνιες ≥1/10.000 έως ≤1/1.000
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αυξημένο INR Θρομβοκυτταροπενία , αναιμία.	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και του αναφυλακτικού σοκ, συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Κεφαλαλγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Αιμορραγία ωτός
Καρδιακές διαταραχές				Βραδυκαρδία, περικαρδιακή αιμορραγία
Αγγειακές διαταραχές	Ελάσσων αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο	Μείζων αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση. Θρόμβωση συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση	Υπόταση	Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη	Αιμορραγία φάρυγγα, αιμόπτυση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			Αιμορραγία του γαστρεντερικού, αιμορραγία στα ούλα, ναυτία, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, μέλαινα, έμετος	Αιματέμεση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εκχύμωση		Κνίδωση, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού			Θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, άλγος στη	

συστήματος και του συνδετικού ιστού			βουβωνική χώρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Αιματουρία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης του αγγείου, αιμάτωμα στο σημείο παρακέντησης του αγγείου < 5 cm		Αιμάτωμα στο σημείο παρακέντησης του αγγείου > 5 cm	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης

Η Μελέτη REPLACE-2 (Ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI)

Τα παρακάτω στοιχεία σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις βασίζονται σε μια κλινική μελέτη της μπιβαλιρουδίνης σε 6000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, οι μισοί από τους οποίους έλαβαν θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη (REPLACE-2). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές σε γυναίκες και ασθενείς άνω των 65 ετών τόσο στην ομάδα που λάμβανε μπιβαλιρουδίνη όσο και στην ομάδα που λάμβανε ηπαρίνη σε σύγκριση με άνδρες ή νεότερους ασθενείς.

Περίπου το 30% των ασθενών που λάμβανε μπιβαλιρουδίνη παρουσίασε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια και το 3% παρουσίασε ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τη μπιβαλιρουδίνη παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος στον Πίνακα 3.

Αιμοπετάλια, αιμορραγία και πήξη

Στη REPLACE-2 τα στοιχεία σχετικά με την αιμορραγία συλλέχθηκαν ξεχωριστά από τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας για τον πληθυσμό της δοκιμής με πρόθεση θεραπείας εμφανίζονται στον Πίνακα 8.

Ως μείζων αιμορραγία ορίστηκε η παρουσία ενός από τα εξής: ενδοκρανιακή αιμορραγία, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, απώλεια αίματος με συνέπεια τη μετάγγιση τουλάχιστον δύο μονάδων πλήρους αίματος ή συμπτωμένων ερυθρών, ή αιμορραγία που έχει ως αποτέλεσμα την πτώση της αιμοσφαιρίνης περισσότερο από 3 g/dl, ή πτώση της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 4 g/dl (ή πτώση του αιματοκρίτη κατά 12%) χωρίς να έχει εντοπιστεί κάποιο σημείο αιμορραγίας. Ως ελάσσων αιμορραγία ορίστηκε κάθε παρατηρούμενο αιμορραγικό επεισόδιο που δεν πληρούσε τα κριτήρια της μείζονος αιμορραγίας. Ελάσσων αιμορραγία παρουσιάστηκε πολύ συχνά ($\geq 1/10$) και μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε συχνά ($\geq 1/100$ και $< 1/10$).

Τόσο η ελάσσων όσο και η μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε σημαντικό βαθμό λιγότερο συχνά στην ομάδα της μπιβαλιρουδίνης από ό,τι στην ομάδα που λάμβανε ηπαρίνη με αναστολέα GP IIb/IIIa. Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε πιο συχνά στο σημείο εισόδου του θηκαρίου. Άλλα σημεία λιγότερο συχνής αιμορραγίας με αιμορραγία μεγαλύτερη από 0,1% (όχι συχνή) περιλάμβαναν «άλλα» σημεία παρακέντησης, την οπισθοπεριτοναϊκή χώρα, τη γαστρεντερική οδό, τα αυτιά, τη μύτη και το λάρυγγα.

Στη δοκιμή REPLACE-2, παρουσιάστηκε θρομβοκυτταροπενία σε 20 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη (0,7%). Η πλειονότητα των ασθενών αυτών έλαβαν ταυτόχρονα ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και 10 από τους 20 ασθενείς έλαβαν επίσης κάποιον αναστολέα GP IIb/IIIa. Η θνητότητα μεταξύ αυτών των ασθενών ήταν μηδενική.

Πίνακας 3. Μελέτη REPLACE-2: Στοιχεία σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως ≤1/100)	Σπάνιες ≥1/10.000 έως ≤1/1.000
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοκυτταροπενία, αναιμία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και του αναφυλακτικού σοκ, συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Κεφαλαλγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Αιμορραγία ωτός
Καρδιακές διαταραχές			Στηθάγχη, περικαρδιακή αιμορραγία, κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Ελάσσων αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο	Μείζων αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση. Θρόμβωση συμπεριλαμβανομένων αναφορών με μοιραία έκβαση	Υπόταση, αγγειακή διαταραχή, αγγειακή ανωμαλία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη, αιμορραγία φάρυγγα, δύσπνοια, αιμόπτυση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			Ναυτία, αιμορραγία στα ούλα, έμετος, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, αιμορραγία του γαστρεντερικού	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα, κνίδωση	

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Οσφυαλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Αιματουρία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης του αγγείου, άλγος στη θέση της ένεσης, θωρακικό άλγος, αιμορραγία στη θέση της ένεσης	

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες περιπτώσεις υπερδοσολογίας μέχρι 10 φορές πάνω από τη συνιστώμενη δοσολογία. Επίσης έχουν αναφερθεί εφάπαξ δόσεις bolus μπιβαλιρουδίνης έως 7,5 mg/kg. Σε ορισμένες αναφορές υπερδοσολογίας παρατηρήθηκε αιμορραγία.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, η θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής να παρακολουθηθεί στενά για σημάδια αιμορραγίας.

Σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας, η θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την μπιβαλιρουδίνη, ωστόσο, η μπιβαλιρουδίνη μπορεί να αποβληθεί με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης, κωδικός ATC: B01AE06.

Το Angiox περιέχει μπιβαλιρουδίνη, έναν άμεσο και συγκεκριμένο αναστολέα της θρομβίνης που δεσμεύεται τόσο με το καταλυτικό σημείο όσο και με το σημείο δέσμευσης ανιόντων της υγρής φάσης και της θρομβο-δεσμευμένης θρομβίνης.

Η θρομβίνη παίζει κεντρικό ρόλο στη θρομβωτική διαδικασία, διασπώντας το ινωδογόνο σε μονομερή του ινώδους και ενεργοποιώντας τον Παράγοντα XIII σε Παράγοντα XIIIa, επιτρέποντας έτσι στο ινώδες να αναπτύξει ένα χιαστά συνδεδεμένο με ομοιοπολικούς δεσμούς πλέγμα που σταθεροποιεί το θρόμβο. Η θρομβίνη ενεργοποιεί επίσης τους Παράγοντες V και VIII, προωθώντας περαιτέρω τη δημιουργία θρομβίνης, και ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια, διεγείροντας τη συσσώρευση και απελευθέρωση των κοκκίων τους. Η μπιβαλιρουδίνη αναστέλλει κάθε μία από αυτές τις δράσεις της θρομβίνης.

Η δέσμευση της μπιβαλιρουδίνης στη θρομβίνη, και επομένως η δράση της, είναι αναστρέψιμη καθώς η θρομβίνη διασπά αργά το δεσμό Arg₃-Pro₄, της μπιβαλιρουδίνης, με αποτέλεσμα την ανάκτηση της λειτουργίας της ενεργής θέσης της θρομβίνης. Επομένως, η μπιβαλιρουδίνη δρα αρχικά ως ένας πλήρως μη συναγωνιστικός αναστολέας της θρομβίνης, αλλά σταδιακά μετατρέπεται σε ανταγωνιστικό αναστολέα επιτρέποντας στα αρχικώς ανεσταλμένα μόρια της θρομβίνης να αλληλεπιδράσουν με άλλα υποστρώματα πήξης και στην πήξη αν απαιτείται.

Οι *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η μπιβαλιρουδίνη αναστέλλει τόσο τη διαλυτή (ελεύθερη) όσο και τη θρομβο-δεσμευμένη θρομβίνη. Η μπιβαλιρουδίνη παραμένει ενεργή και δεν αναστέλλεται από ουσίες που απελευθερώνονται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια

Οι *in vitro* μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η μπιβαλιρουδίνη παρατείνει το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), το χρόνο θρομβίνης (TT) και το χρόνο προθρομβίνης (PT) του φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος με τρόπο που εξαρτάται από τη συγκέντρωση και ότι η μπιβαλιρουδίνη δεν προκαλεί απάντηση συσσώρευσης αιμοπεταλίων κατά των ορών από ασθενείς με ιστορικό θρομβοπενίας εξ ηπαρίνης/σύνδρομο θρόμβωσης (HIT/HITTS).

Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς, η μπιβαλιρουδίνη παρουσιάζει αντιπηκτική δράση εξαρτώμενη από τη δόση και τη συγκέντρωση όπως παρατηρείται στην παράταση των ACT, aPTT, PT, INR και TT. Η ενδοφλέβια χορήγηση της μπιβαλιρουδίνης παράγει μετρήσιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα μέσα σε λίγα λεπτά.

Οι φαρμακοδυναμικές δράσεις της μπιβαλιρουδίνης μπορούν να αξιολογηθούν χρησιμοποιώντας μετρήσεις αντιπηκτικού αποτελέσματος συμπεριλαμβανομένου του ACT. Η τιμή ACT σχετίζεται θετικά με τη δόση και τη συγκέντρωση πλάσματος της χορηγούμενης μπιβαλιρουδίνης. Στοιχεία από 366 ασθενείς δείχνουν ότι το ACT δεν επηρεάζεται από συνυπάρχουσα θεραπεία με αναστολέα GP IIb/IIIa.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μπιβαλιρουδίνη παρέχει επαρκές αντιπηκτικό αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων PCI.

Δοκιμή HORIZONS (Ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτοπαθή PCI)

Η δοκιμή HORIZONS ήταν μια προοπτική, μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική δοκιμή δύο σκελών για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μπιβαλιρουδίνης σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε στρατηγική πρωτοπαθούς PCI με εμφύτευση στεντ, είτε με στεντ βραδείας αποδέσμευσης με έκλυση πακλιταξέλης (TAXUS™) είτε με κάποιο άλλο διαφορετικά πανομοιότυπο στεντ από γυμνό μέταλλο χωρίς επικάλυψη (Express2™).

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 3602 ασθενείς ώστε να λάβουν είτε μπιβαλιρουδίνη (1800 ασθενείς) είτε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa (1802 ασθενείς). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και οι διπλάσιοι ασθενείς (περίπου 64%) έλαβαν δόση εφόδου κλοπιδογρέλης 600 mg αντί για δόση εφόδου κλοπιδογρέλης 300 mg. Περίπου το 66% των ασθενών έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Η δόση της μπιβαλιρουδίνης που χρησιμοποιήθηκε στη δοκιμή HORIZONS ήταν η ίδια όπως αυτή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη REPLACE-2 (0,75 mg/kg bolus και στη συνέχεια έγχυση 1,75 mg/kg βάρος σώματος/ώρα). Συνολικά το 92,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία υποβλήθηκαν σε πρωτοπαθή PCI ως κύρια στρατηγική αντιμετώπισης.

Η ανάλυση και τα αποτελέσματα της δοκιμής HORIZONS στις 30 ημέρες για το σύνολο του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας (ITT) φαίνονται στον πίνακα 4. Τα αποτελέσματα στο 1 έτος ήταν συμβατά με τα αποτελέσματα στις 30 ημέρες.

Οι ορισμοί της αιμορραγίας και οι εκβάσεις από τη δοκιμή HORIZONS παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα της μελέτης HORIZONS στις 30 ημέρες (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

Τελικό σημείο	Μπιβαλιρουδίνη (%)	Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη + αναστολέας GP IIb/IIIa (%)	Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	Τιμή p*
	N = 1800	N = 1802		
Σύνθετο σημείο στις 30 ημέρες				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Μείζων αιμορραγία ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Ισχαιμικές συνιστώσες				
Θάνατος από όλες τις αιτίες	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Δεύτερο έμφραγμα	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Επαναγγείωση του ισχαιμικού αγγείου-στόχου	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Τιμή p ανωτερότητας. ¹ Ως μείζων ανεπιθύμητο καρδιακό/ισχαιμικό συμβάν (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events, MACE) ορίστηκε η εμφάνιση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα: θάνατος, δεύτερο έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση του ισχαιμικού αγγείου-στόχου. ² Η μείζων αιμορραγία ορίστηκε με χρήση της κλίμακας αιμορραγίας ACUITY.

Δοκιμή ACUITY (Ασθενείς με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI))

Η δοκιμή ACUITY ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη της μπιβαλιρουδίνης με ή χωρίς αναστολέα GP IIb/IIIa (Βραχίονες Β και Γ αντίστοιχα) έναντι μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή ενοξαπαρίνης με αναστολέα GP IIb/IIIa (Βραχίονας Α) σε 13.819 ασθενείς υψηλού κινδύνου με ACS.

Στους βραχίονες Β και Γ της μελέτης ACUITY, η συνιστώμενη δόση της μπιβαλιρουδίνης ήταν μια αρχική μετα-τυχαιοποιημένη IV bolus 0,1 mg/kg ακολουθούμενη από συνεχή IV έγχυση 0,25 mg/kg/ώρα κατά τη διάρκεια αγγειογραφίας ή όπως απαιτείτο κλινικώς.

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, χορηγήθηκε μία επιπρόσθετη IV bolus των 0,5 mg/kg μπιβαλιρουδίνης και ο ρυθμός της IV έγχυσης αυξήθηκε σε 1,75 mg/kg/ώρα.

Στο βραχίονα Α της μελέτης ACUITY, χορηγήθηκε MKH ή ενοξαπαρίνη σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία ACS σε ασθενείς με UA και NSTEMI. Οι ασθενείς στους βραχίονες Α και Β τυχαιοποιήθηκαν επίσης να λάβουν έναν αναστολέα GP IIb/IIIa ή πριν από τη στιγμή της τυχαιοποίησης (πριν την αγγειογραφία) ή κατά το χρόνο της PCI. Ένα σύνολο 356 (7,7%) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο βραχίονα Γ έλαβαν επίσης αναστολέα GP IIb/IIIa.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών υψηλού κινδύνου του πληθυσμού της ACUITY, οι οποίοι οδηγήθηκαν σε αγγειογραφία εντός 72 ωρών, μοιράστηκαν εξ' ίσου μεταξύ των τριών βραχιόνων

θεραπείας. Περίπου 77% των ασθενών είχαν επανακάμπουσα ισχαιμία, περίπου 70% είχαν δυναμικές μεταβολές στο ΗΚΓ ή αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες, περίπου 28% είχαν διαβήτη και περίπου 99% των ασθενών οδηγήθηκαν σε αγγειογραφία εντός 72 ωρών.

Μετά την εκτίμηση της αγγειογραφίας οι ασθενείς χωρίστηκαν είτε σε φαρμακευτική αγωγή (33%), PCI (56%) ή CABG (11%). Επιπρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη συμπεριλάμβανε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.

Η πρωταρχική ανάλυση και τα αποτελέσματα 30-ημερών και 1 έτους της ACUITY για το συνολικό πληθυσμό (ITT) και για τους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σύμφωνα με το πρωτόκολλο (προ-αγγειογραφίας ή προ-PCI) παρουσιάζονται στους Πίνακες 5 και 6.

Πίνακας 5. Μελέτη ACUITY: Διαφορές κινδύνου 30-ημερών και 1-έτους για το τελικό σημείο σύνθετου ισχαιμικού και τις συνιστώσες του για το συνολικό πληθυσμό (ITT)

	Συνολικός πληθυσμός (ITT)				
	Βραχίονας Α ΜΚΗ/ενοξ + αναστολέας GPIIb/IIIa (N=4603) %	Βραχίονας Β μπιβαλ + αναστολέας GPIIb/IIIa (N=4604) %	Β – Α Διαφορές κινδύνου (95% CI)	Βραχίονας Γ Μπιβαλ. μόνο (N=4612) %	Γ – Α Διαφορές κινδύνου (95% CI)
30-ημέρες					
Σύνθετο ισχαιμικό	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Θάνατος	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
EM	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Μη προγραμματισμένη επαναγγείωση	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1-έτος					
Σύνθετο ισχαιμικό	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Θάνατος	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
EM	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Μη προγραμματισμένη επαναγγείωση	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Πίνακας 6. Μελέτη ACUITY: Διαφορές κινδύνου 30-ημερών και 1-έτους για το τελικό σημείο σύνθετου ισχαιμικού και τις συνιστώσες του για ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σύμφωνα με το πρωτόκολλο*

	Ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σύμφωνα με το πρωτόκολλο				
	Βραχίονας Α MKH/ενοξ + αναστολέας GPIIb/IIIa (N=2842) %	Βραχίονας Β μπιβαλ + αναστολέας GPIIb/IIIa (N=2924) %	Β – Α Διαφορές κινδύνου (95% CI)	Βραχίονας Γ μπιβαλ μόνο (N=4612) %	Γ – Α Διαφορές κινδύνου (95% CI)
30-ημέρες					
Σύνθετο ισχαιμικό	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Θάνατος	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
EM	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Μη προγραμματισμένη επαναγγείωση	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1-έτος					
Σύνθετο ισχαιμικό	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Θάνατος	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
EM	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Μη προγραμματισμένη επαναγγείωση	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*κλοπιδογρέλη προ-αγγειογραφίας ή προ-PCI

Η επίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων βάσει τόσο της κλίμακας ACUITY όσο και της κλίμακας TIMI μέχρι την ημέρα 30 για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 Η επίπτωση των αιμορραγικών συμβάντων τόσο της κλίμακας ACUITY όσο και της κλίμακας TIMI έως την ημέρα 30 για τον πληθυσμό σύμφωνα με το πρωτόκολλο παρουσιάζεται στον πίνακα 9. Το πλεονέκτημα της μπιβαλιρουδίνης έναντι της UFH/ενοξαπαρίνης σε συνδυασμό με αναστολέα GP IIb/IIIa όσον αφορά τα αιμορραγικά συμβάντα παρατηρήθηκε μόνο στο σκέλος με μονοθεραπεία με μπιβαλιρουδίνη.

Δοκιμή REPLACE-2 (Ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI)

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα 30 ημερών με βάση τα τετραπλά και τριπλά τελικά σημεία μιας τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης με περισσότερους από 6000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI (REPLACE-2). Οι ορισμοί της αιμορραγίας και οι εκβάσεις από τη δοκιμή REPLACE-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα μελέτης REPLACE-2: τελικά σημεία 30 ημερών (πληθυσμοί πρόθεσης για θεραπεία και σύμφωνα με το πρωτόκολλο)

Τελικό σημείο	Πρόθεση για θεραπεία		Σύμφωνα με το πρωτόκολλο	
	μπιβαλιρουδίνη (N=2.994) %	ηπαρίνη + αναστολέας GP IIb/IIIa (N=3.008) %	μπιβαλιρουδίνη (N=2.902) %	ηπαρίνη + αναστολέας GP IIb/IIIa (N=2.882) %
Τετραπλό τελικό σημείο	9,2	10,0	9,2	10,0
Τριπλό τελικό σημείο*	7,6	7,1	7,8	7,1
Συνιστώσες:				
Θάνατος	0,2	0,4	0,2	0,4
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	7,0	6,2	7,1	6,4
Μείζων αιμορραγία** (με βάση κριτήρια άλλα από αυτά της TIMI - βλ. παράγραφο 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Επείγουσα επαναγγείωση	1,2	1,4	1,2	1,3

* εξαιρείται η συνιστώσα της μείζονος αιμορραγίας. **p<0,001

Πίνακας 8. Ποσοστά μείζονος αιμορραγίας σε κλινικές δοκιμές των τελικών σημείων 30 ημερών για τη μπιβαλιρουδίνη για τους πληθυσμούς με πρόθεση θεραπείας

	Μπιβαλιρουδίνη (%)			Μπιβαλιρο υδίνη + αναστολέας GP IIb/IIIa (%)	UFH/Ενοξαπαρίνη ¹ + αναστολέας GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 4604	N = 3008	N = 4603
Μείζων αιμορραγία όπως ορίζεται από το πρωτόκολλ ο	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Μείζων αιμορραγία TIMI (μη CABG)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹ Η ενοξαπαρίνη χρησιμοποιήθηκε ως συγκριτικός παράγοντας μόνο στη μελέτη ACUITY.

Πίνακας 9. Δοκιμή ACUITY. Αιμορραγικά συμβάντα έως την ημέρα 30 για τον πληθυσμό ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σύμφωνα με το πρωτόκολλο*

	UFH/ενοξαπαρίνη + αναστολέας GP IIb/IIIa (N= 2842) %	Μπιβαλιρουδίνη + αναστολέας GP IIb/IIIa (N=2924) %	Μονοθεραπεία με μπιβαλιρουδίνη (N=2911) %
Μείζων αιμορραγία κλίμακας ACUITY	5,9	5,4	3,1
Μείζων αιμορραγία κλίμακας TIMI	1,9	1,9	0,8

*κλοπιδογρέλη πριν από την αγγειογραφία ή πριν από την-PCI

Ορισμοί αιμορραγίας

Στη μελέτη REPLACE-2 η μείζων αιμορραγία ορίστηκε ως εμφάνιση οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: ενδοκράνια αιμορραγία, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, απώλεια αίματος που οδηγεί σε μετάγγιση τουλάχιστον δύο μονάδων ολικού αίματος ή συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμορραγία που οδηγεί σε πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά περισσότερο από 3 g/dl ή σε πτώση της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 4 g/dl (ή 12% του αιματοκρίτη) χωρίς να έχει αναγνωριστεί κάποιο σημείο αιμορραγίας.

Η μείζων αιμορραγία σύμφωνα με το κλίμακα ACUITY ορίστηκε ως οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: ενδοκράνια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοφθάλμια αιμορραγία ή αιμορραγία στο σημείο της πρόσβασης η οποία απαιτεί ακτινολογική ή χειρουργική παρέμβαση, αιμάτωμα διαμέτρου ≥ 5 cm στο σημείο της παρακέντησης, μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ≥ 4 g/dl χωρίς έκδηλη πηγή αιμορραγίας, μείωση στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ≥ 3 g/dl με έκδηλη πηγή αιμορραγίας, επανάληψη της επέμβασης για αιμορραγία, χρήση οποιοδήποτε προϊόντος αίματος για μετάγγιση. Η μείζων αιμορραγία στη μελέτη HORIZONS ορίστηκε επίσης με χρήση της κλίμακας ACUITY. Η μείζων αιμορραγία TIMI ορίστηκε ως ενδοκράνια αιμορραγία ή ως μείωση στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ≥ 5 g/dl.

Θρομβοκυτταροπενία εξ ηπαρίνης (HIT) και θρομβοκυτταροπενία εξ ηπαρίνης-σύνδρομο θρόμβωσης (HIT/HITTS):

Κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών έχουν παράσχει περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Angiox σε ασθενείς με HIT/HITTS.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μπιβαλιρουδίνης έχουν αξιολογηθεί και είναι γραμμικές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση και σε ασθενείς με ACS.

Απορρόφηση: Η βιοδιαθεσιμότητα της μπιβαλιρουδίνης για ενδοφλέβια χρήση είναι πλήρης και άμεση. Η μέση συγκέντρωση σταθερής κατάστασης της μπιβαλιρουδίνης έπειτα από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 2,5 mg/kg/h είναι 12,4 μg/ml.

Κατανομή: Η μπιβαλιρουδίνη κατανέμεται γρήγορα μεταξύ του πλάσματος και του εξωκυτταρικού υγρού. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης είναι 0,1 l/kg. Η μπιβαλιρουδίνη δε δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος (εκτός από τη θρομβίνη) ή σε ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός: Ως πεπτίδιο, η μπιβαλιρουδίνη αναμένεται να υποστεί καταβολισμό στα συστατικά αμινοξέα της, με επακόλουθη ανακύκλωση των αμινοξέων στο σώμα. Η μπιβαλιρουδίνη μεταβολίζεται από πρωτεάσες, συμπεριλαμβανομένης της θρομβίνης. Ο κύριος μεταβολίτης που προκύπτει από τη ρήξη του δεσμού Arg3-Pro4 της αμινο -τελικής ακολουθίας από τη θρομβίνη δεν είναι ενεργός λόγω της απώλειας της συγγένειας στην καταλυτική ενεργή θέση της θρομβίνης. Περίπου το 20% της μπιβαλιρουδίνης αποβάλλεται αμετάβλητη με τα ούρα.

Αποβολή: Το προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου έπεται από την ενδοφλέβια χορήγηση περιγράφεται επαρκώς με ένα πρότυπο δύο διαμερισμάτων. Η αποβολή ακολουθεί τη κινητική πρώτης τάξεως με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 25 ± 12 λεπτά σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αντίστοιχη κάθαρση είναι περίπου $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Ηπατική ανεπάρκεια: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μπιβαλιρουδίνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια αλλά δεν αναμένεται καμία αλλαγή γιατί η μπιβαλιρουδίνη δεν μεταβολίζεται από ηπατικά ένζυμα όπως τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η συστηματική κάθαρση της μπιβαλιρουδίνης μειώνεται με τον ρυθμό πειραματικής διήθησης (GFR). Η κάθαρση της μπιβαλιρουδίνης είναι παρόμοια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σε αυτούς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια. Η κάθαρση μειώνεται κατά 20% περίπου σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και 80% σε ασθενείς που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Φαρμακοκινητικές παράμετροι για την μπιβαλιρουδίνη σε ασθενείς με φυσιολογική και μειωμένη νεφρική λειτουργία

Νεφρική λειτουργία (GFR)	Κάθαρση (ml/min/kg)	Ημίσεια ζωή (λεπτά)
Κανονική νεφρική λειτουργία (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Ήπια νεφρική ανεπάρκεια (60-89 ml/min)	3,4	22
Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (30-59 ml/min)	2,7	34
Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (10-29 ml/min)	2,8	57
Ασθενείς που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση (εκτός συνεδρίας αιμοκάθαρσης)	1,0	3,5 ώρες

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι παράμετροι πήξης όπως το ACT πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Angiox.

Ηλικιωμένοι: Οι πληροφορίες φαρμακοκινητικής έχουν αξιολογηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς ως μέρος μιας μελέτης νεφρικής φαρμακοκινητικής. Οι προσαρμογές στη δόση για αυτή την ηλικιακή ομάδα πρέπει να βασίζονται στη νεφρική λειτουργία, βλ. λήμμα 4.2.

Φύλο: Δεν υπάρχουν επιδράσεις φύλου στην φαρμακοκινητική της μπιβαλιρουδίνης.

Βάρος: Η δόση της μπιβαλιρουδίνης ρυθμίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος και εκφράζεται σε mg/kg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη-κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους βασισμένα σε τυπικές μελέτες ασφάλειας, φαρμακολογίας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη δόση, γονοτοξικότητας, ή τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή.

Η τοξικότητα σε πειραματόζωα έπεται από επαναλαμβανόμενη ή συνεχή έκθεση (1 ημέρα έως 4 εβδομάδες σε επίπεδα έκθεσης έως 10 φορές μεγαλύτερα της συγκέντρωσης σταθερής κατάστασης στο πλάσμα που παρατηρείται κλινικά) περιορίστηκε σε υπερβολικές φαρμακολογικές ενέργειες. Η σύγκριση των μελετών εφάπαξ και επαναλαμβανόμενης δόσης έδειξε ότι η τοξικότητα σχετίζεται κυρίως με τη διάρκεια της έκθεσης. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, πρωτεύουσες και δευτερεύουσες, που προκλήθηκαν από υπερβολική φαρμακολογική δραστηριότητα ήταν αναστρέψιμες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από παρατεταμένο φυσιολογικό στρες ως απάντηση σε μια μη ομοιοστατική κατάσταση πήξης δεν παρουσιάστηκαν έπειτα από σύντομη έκθεση παρόμοια με αυτή της κλινικής χρήσης, ακόμα και σε πολύ μεγαλύτερες δόσεις.

Η μιβαλιρουδίνη προορίζεται για βραχυπρόθεσμη χορήγηση και επομένως δεν διατίθενται στοιχεία για τη μακρόχρονη πιθανότητα καρκινογένεσης της μιβαλιρουδίνης. Ωστόσο, η μιβαλιρουδίνη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνος ούτε κλαστογόνος σε τυπικές δοκιμασίες για αυτές τις ενέργειες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη

Διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH).

6.2 Ασυμβατότητες

Τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με την μιβαλιρουδίνη καθώς δημιουργείται θολερότης, σχηματισμός μικροσωματιδίων ή μεγάλο ίζημα: αλτεπλάση, υδροχλωρική αμιωδαρόνη, αμφοτερικίνη Β, υδροχλωρική χλωροπρομαζίνη, διαζεπάμη, εδισυλική προχλωροπεραζίνη, ρετεπλάση, στρεπτοκινάση και υδροχλωρική βανκομυκίνη.

Τα ακόλουθα έξι φάρμακα εμφανίζουν ασυμβατότητες συγκέντρωσης δόσης με τη μιβαλιρουδίνη. Ο πίνακας 11 συνοψίζει συμβατές και μη συμβατές συγκεντρώσεις αυτών των ενώσεων. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μη συμβατά με τη μιβαλιρουδίνη σε υψηλότερες συγκεντρώσεις είναι τα εξής: υδροχλωρική δοβουταμίνη, φαμοτιδίνη, γαλακτική αλοπεριδόλη, υδροχλωρική λαβεταλόλη, λοραζεπάμη και υδροχλωρική προμεθαζίνη.

Πίνακας 11. Φάρμακα με ασυμβατότητες συγκέντρωσης δόσης ως προς τη μιβαλιρουδίνη.

Φάρμακα με ασυμβατότητες συγκέντρωσης δόσης	Συμβατές συγκεντρώσεις	Μη συμβατές συγκεντρώσεις
Υδροχλωρική δοβουταμίνη	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Φαμοτιδίνη	2 mg/ml	10 mg/ml
Γαλακτική αλοπεριδόλη	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Υδροχλωρική λαβεταλόλη	2 mg/ml	5 mg/ml
Λοραζεπάμη	0,5 mg/ml	2 mg/mL
Υδροχλωρική προμεθαζίνη	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2 - 8°C.

Αραιωμένο διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2–8°C - εκτός αν η ανασύσταση/αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες για την αξιοπιστία τους συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Λυοφιλοποιημένη κόνις: Μην το φυλάτε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2-8°C). Μην το καταψύχετε.

Αραιωμένο διάλυμα: Μην το φυλάτε σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Μην το καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Angiox παρέχεται ως λυοφιλοποιημένη κόνις σε γυάλινα φιαλίδια μίας χρήσης των 10 ml (Τύπου 1), κλεισμένα με ελαστικό πώμα από βουτύλιο και σφραγισμένα με εφαρμοσμένο πώμα αλουμινίου.

Το Angiox διατίθεται σε συσκευασίες των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες παρασκευής

Πρέπει να χρησιμοποιούνται άσηπτες διαδικασίες για την παρασκευή και τη χορήγηση του Angiox. Προσθέστε 5 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος σε ένα φιαλίδιο Angiox και περιστρέψτε ήπια μέχρι να διαλυθεί εντελώς η κόνις και να είναι διαυγές το διάλυμα.

Αφαιρέστε 5 ml από το φιαλίδιο και αραιώστε περαιτέρω σε συνολικό όγκο 50 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5%, ή σε ενέσιμο διάλυμα 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου ώστε να ληφθεί τελική συγκέντρωση μπιβαλιρουδίνης 5 mg/ml.

Το ανασυσταθέν/αραιωμένο διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματίδια ή αποχρωματισμό. Τα διαλύματα που περιέχουν σωματίδια δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Το ανασυσταθέν/αραιωμένο διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/289/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

20.09.2004/20.09.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2010 Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν υπάρχουν διαθέσιμες στη διαδικτυακή τοποθεσία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.emea.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Γερμανία

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

• ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να ενημερώσει την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για το σχέδιο εμπορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που εγκρίνεται με την παρούσα απόφαση.

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεσμεύεται να πραγματοποιήσει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρονται λεπτομερώς στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση 8 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) που παρουσιάζεται στο Module 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας καθώς και κάθε ακόλουθη επικαιροποίηση του ΣΔΚ που συμφωνείται με την CHMP.

Από την Κατευθυντήρια Οδηγία της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης το επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατίθεται στον ίδιο χρόνο με την επόμενη Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατίθεται:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να επηρεάζουν τις ισχύουσες Προδιαγραφές Ασφάλειας, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή τις ενέργειες ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Εντός 60 ημερών από την επίτευξη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).
- Κατόπιν απαίτησης του EMEA.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (συσκευασία 10 φιαλιδίων).

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Angiox 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση
μπιβαλιρουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 250 mg μπιβαλιρουδίνης.
Μετά την ανασύσταση 1 ml περιέχει 50 mg μπιβαλιρουδίνης.
Μετά την αραίωση 1 ml περιέχει 5 mg μπιβαλιρουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, υδροξείδιο του νατρίου 2 %

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση
10 φιαλίδια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Λυοφιλοποιημένη κόνις: Μην το φυλάτε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 – 8°C). Μην το καταψύχετε.

Αραιωμένο διάλυμα: Μην το φυλάτε σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Μην το καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/289/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Angiox 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.
μπιβαλιρουδίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {ΜΜ/ΧΧΧΧ}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Angiox 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση μπιβαλιρουδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Angiox και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Angiox
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Angiox
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Angiox
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ANGIOX ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Angiox περιέχει μία ουσία που ονομάζεται μπιβαλιρουδίνη και είναι ένα αντιθρομβωτικό φάρμακο. Τα αντιθρομβωτικά είναι φάρμακα που παρεμποδίζουν το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα (θρόμβωση).

Το Angiox χρησιμοποιείται για θεραπεία σε ασθενείς:

- με θωρακικό άλγος που οφείλεται σε καρδιακή νόσο (οξεία στεφανιαία σύνδρομο–ACS).
- που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση αποφράξεων σε αιμοφόρα αγγεία (αγγειοπλαστική και/ή διαδερμική παρέμβαση στεφανιαίων–PCI).

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ANGIOX

Μην χρησιμοποιήσετε το Angiox

- σε περίπτωση υπερευαισθησίας (αλλεργίας) στη μπιβαλιρουδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Angiox (Βλέπε στο κεφάλαιο 6 κατάλογο αυτών) ή στις ιρουδίνες.
- εάν εσείς έχετε, ή είχατε πρόσφατα αιμορραγία από το στομάχι σας, τα έντερα, την ουροδόχο κύστη ή άλλα όργανα, για παράδειγμα εάν έχετε παρατηρήσει μη φυσιολογική ύπαρξη αίματος στα κόπρανα ή στα ούρα σας (εξαιρουμένης της εμμηνου ρύσης).
- εάν εσείς έχετε ή είχατε διαταραχή της πήξης του αίματος (χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων).
- εάν εσείς έχετε σοβαρή υψηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν εσείς έχετε λοίμωξη του καρδιακού ιστού.
- εάν εσείς έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα ή σε περίπτωση που χρειάζεστε αιμοκάθαρση.

Ελέγξτε με το γιατρό σας σε περίπτωση που δεν είστε βέβαιος.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Angiox

- εάν παρουσιαστεί αιμορραγία (εάν συμβεί κάτι τέτοιο, η θεραπεία με Angiox θα διακοπεί). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ο ιατρός θα σας εξετάζει για τυχόν σημεία αιμορραγίας
- εάν στο παρελθόν έχετε λάβει θεραπεία με φάρμακα παρόμοια με το Angiox (π.χ. λεπιρουδίνη).
- πριν από την έναρξη της ένεσης ή της έγχυσης, ο ιατρός θα σας ενημερώσει σχετικά με τα σημεία αλλεργικής αντίδρασης. Μία τέτοια αντίδραση είναι σπάνια (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 10.000).
- εάν βρίσκεστε υπό ακτινοθεραπεία των αγγείων που παρέχουν αίμα στην καρδιά (θεραπεία που ονομάζεται βήτα ή γάμμα βραχυθεραπεία).
- εάν είστε παιδί (ηλικίας μικρότερης των 18 ετών), καθώς αυτό το φάρμακο δεν είναι κατάλληλο για εσάς

Λήψη άλλων φαρμάκων:

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.
- εάν παίρνετε αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη) ή φάρμακα που παρεμποδίζουν το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα (αντιθρομβωτικά).

Γιατί αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Angiox.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας

- εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος
- εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος
- εάν θηλάζετε

Το Angiox δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ο γιατρός σας θα εκτιμήσει αν αυτή η θεραπεία είναι κατάλληλη για εσάς. Εάν θηλάζετε, ο γιατρός σας θα εκτιμήσει εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Angiox.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών, αλλά οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου είναι γνωστό ότι είναι βραχυχρόνιες. Το Angiox χορηγείται μόνο όταν ο ασθενής βρίσκεται στο νοσοκομείο. Ως εκ τούτου είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ANGIOX

Η θεραπεία σας με το Angiox πρέπει να παρακολουθείται από γιατρό. Ο γιατρός θα καθορίσει πόσο Angiox θα σας χορηγηθεί και θα προετοιμάσει το φάρμακο.

Το Angiox προορίζεται για ένεση, η οποία ακολουθείται από έγχυση (στάγδην) εντός της φλέβας (ποτέ ενδομυϊκά). Χορηγείται και επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με καρδιακή νόσο.

Η δόση που θα σας χορηγηθεί εξαρτάται από το βάρος σας και από το είδος της θεραπείας που θα υποβληθείτε.

Δοσολογία

Για ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο (ACS) η συνιστώμενη **αρχική δόση** είναι:

- **0,1 mg/kg** βάρους σώματος ως ένεση, ακολουθούμενη από έγχυση (στάγδην) των **0,25 mg/kg** βάρους σώματος ανά ώρα.

Εάν **μετά από αυτό** χρειάζεται θεραπεία με διαδερμική παρέμβαση στεφανιαίων (PCI), η δοσολογία πρέπει να αυξηθεί σε:

- **0,5 mg/kg** βάρους σώματος για την ένεση, ακολουθούμενη από έγχυση των **1,75 mg/kg** βάρους σώματος, ανά ώρα.
- Όταν αυτή η θεραπεία ολοκληρωθεί, η έγχυση μπορεί να επανέλθει σε **0.25 mg/kg** βάρους σώματος, ανά ώρα.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση εμφύτευσης μοσχεύματος παράκαμψης της στεφανιαίας αρτηρίας, η θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη είτε θα διακοπεί μία ώρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση είτε θα χορηγηθεί επιπλέον δόση **0,5 mg/kg** σωματικού βάρους μέσω ένεσης ακολουθούμενης από έγχυση **1,75 mg/kg** σωματικού βάρους ανά ώρα.

Για ασθενείς που ξεκινούν με διαδερμική παρέμβαση στεφανιαίων (PCI) η συνιστώμενη δόση είναι:

- **0,75 mg/kg** βάρους σώματος ως ένεση, ακολουθούμενη άμεσα από έγχυση των **1,75 mg/kg** βάρους σώματος, ανά ώρα. (Η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί για έως 4 ώρες).

Η δόση του Angiox θα χρειαστεί να μειωθεί αν έχετε ήπια νεφρικά προβλήματα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το πόσο θα χρειασθεί η θεραπεία.

Εάν λάβετε περισσότερο φάρμακο από το κανονικό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τον τρόπο αντιμετώπισής σας, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του φαρμάκου και της παρακολούθησης για σημεία δυσμενών συνεπειών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Angiox μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν με συγκεκριμένες συχνότητες, οι οποίες ορίζονται ως εξής:

- πολύ συχνές: επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10
- συχνές: επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100
- όχι συχνές: επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000
- σπάνιες: επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000
- πολύ σπάνιες: επηρεάζουν λιγότερο από 1 χρήστη στους 10.000
- άγνωστες: η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα στοιχεία.

Αν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να χρειαστούν ιατρική φροντίδα.

Η συχνότερη σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Angiox, είναι η αιμορραγία η οποία μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Αυτή μπορεί να γίνει σοβαρή, και μπορεί, **σπάνια**, να αποβεί μοιραία. Η αιμορραγία είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί όταν το Angiox χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιπηκτικά ή αντιθρομβωτικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 2 “Λήψη άλλων φαρμάκων”).

Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις κάτωθι, δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **ενώσω βρίσκεστε στο νοσοκομείο: ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή τη νοσοκόμα.**
- **αφού φύγετε από το νοσοκομείο: πηγαίνετε αμέσως στο Τμήμα των Επειγόντων του πλησιέστερου νοσοκομείου.**
- **Αιμορραγία** – μια **πολύ συχνή** ανεπιθύμητη ενέργεια. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως αναιμία (χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων) ή αιμάτωμα (μελάνιασμα).
- **Αλλεργικές αντιδράσεις**, όπως πομποί (κνησμούδη εξανθήματα), κνησμός σε όλο σας το σώμα, σφίξιμο στο στήθος. Αυτές είναι **όχι συχνές** αντιδράσεις οι οποίες ενδέχεται να είναι σοβαρές ή ακόμη και θανατηφόρες.
- **Θρόμβωση** (θρόμβοι αίματος) μια **συχνή** ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή μοιραίες επιπλοκές όπως καρδιακή προσβολή.
- **Αιμορραγία και μελάνιασμα στο σημείο της παρακέντησης** (μετά τη θεραπεία PCI) τα οποία ενδέχεται να είναι επώδυνα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές**.

Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις κάτωθι, (δυνητικά λιγότερο) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **ενώσω βρίσκεστε στο νοσοκομείο: ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή τη νοσοκόμα.**
- **αφού φύγετε από το νοσοκομείο: πηγαίνετε αμέσως στο Τμήμα των Επειγόντων του πλησιέστερου νοσοκομείου.**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **σοβαρό μελάνιασμα** (το οποίο μπορεί να οφείλεται σε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Αυτό μπορεί να παρεμποδίσει το αίμα σας να θρομβώνει όπως θα έπρεπε)
- κεφαλαλγία
- μεταβολές στην πίεση του αίματος
- μεταβολές του καρδιακού ρυθμού σας
- ναυτία και/ή έμετο
- οσφυαλγία
- θωρακικό άλγος
- δυσκολία στην αναπνοή
- εξάνθημα

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ANGIOX

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φτάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Angiox μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί μετά το “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Λυοφιλοποιημένη κόνις: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2-8°C). Μην καταψύχετε.

Αραιωμένο διάλυμα: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Μην καταψύχετε.

Το διάλυμα πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

Ο γιατρός θα ελέγξει το διάλυμα και θα το απορρίψει, εάν περιέχει σωματίδια ή είναι αποχρωματισμένο.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Angiox

- Η δραστική ουσία είναι η μπιβαλιρουδίνη.
 - Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg μπιβαλιρουδίνης.
 - Έπειτα από την ανασύσταση 1 ml περιέχει 50 mg μπιβαλιρουδίνης.
 - Έπειτα από την αραιώση 1 ml περιέχει 5 mg μπιβαλιρουδίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH).

Εμφάνιση του Angiox

Το Angiox είναι μια λευκή έως υπόλευκη κόνις σε γυάλινο φιαλίδιο.

Το Angiox διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 10 φιαλίδια.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

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

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 21 444 96 00

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις: 03/2010

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν υπάρχουν διαθέσιμες στη διαδικτυακή τοποθεσία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.emea.europa.eu>