

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg bivalirudin injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml 50 mg bivalirudint tartalmaz.

Hígítás után 1 ml 5 mg bivalirudint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, vagy csaknem fehér, liofilizált por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az angiox percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőtt betegek esetén antikoagulánsként javallt, beleértve az ST-szakasz elevációval járó myocardialis infarctusos (STEMI), primer PCI-n áteső betegeket is.

Az Angiox javallt továbbá instabil anginában, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő, tervezett sürgős vagy korai beavatkozás előtt álló felnőtt betegek kezelésére.

Az Angioxot aszpirinnel és klopidoogrellel kell adni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Angioxot az akut koszorúér-betegség kezelésében vagy a coronaria-intervenciós eljárásokban járatos orvosnak kell beadnia.

Adagolás

PCI-n áteső betegek, beleértve a primer PCI-t is

Az Angiox javasolt adagja PCI-n áteső betegek számára 0,75 mg/testtömeg-kilogramm intravénás bolusban, amit azonnal 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra sebességű intravénás infúzió követ, legalább a beavatkozás időtartama alatt. A PCI-t követően az infúzió legfeljebb 4 órán keresztül folytatható, amennyiben ez klinikailag indokolt. Az 1,75 mg/ttkg/óra sebességű infúzió leállítását követően 0,25 mg/ttkg/órás csökkentett adagban folytatható az infúzió 4-12 órán át, amint azt a klinikai helyzet megkívánja.

A primer PCI után a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a myocardialis ischaemiára utaló panaszokat és tüneteket.

Instabil anginában/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő betegek

Az Angiox ajánlott kezdő adagja ACS-ban szenvedő betegek számára 0,1 mg/ttkg intravénás bolusban, majd 0,25 mg/ttkg/óra infúzióban. A gyógyszeres kezelésre kijelölt betegek — legfeljebb 72 órán keresztül — továbbra is kaphatják az infúziót 0,25 mg/ttkg/óra adagban.

Ha a betegnél PCI elvégzésére kerül sor, akkor bolus injekcióban további 0,5 mg/ttkg bivalirudint kell alkalmazni az eljárás előtt, az infúzió dózisát pedig 1,75 mg/ttkg/óra adagra kell emelni az eljárás időtartamára.

Azon betegek esetében, akik szívmotor nélküli coronaria-arteria bypass graft (CABG) műtéten esnek át, a műtétig folytatni kell az intravénás (iv.) bivalirudin infúzió adását. Közvetlenül a műtét előtt 0,5 mg/ttkg bolus dózist, ill. ezt követően a műtét ideje alatt 1,75 mg/ttkg/óra infúziót kell adni.

Azon betegeknél, akik CABG műtétjéhez szívmotort használnak, a bivalirudin iv. infúziót mindaddig folytatni kell, amíg már csak 1 óra van hátra a műtétig – ekkor az infúziót abba kell hagyni és a beteget nem-fracionált heparinnal (UFH) kell kezelni.

A csupán bolusként adott Angiox biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték, ezért még rövid időtartamúra tervezett PCI esetén sem ajánlott az alkalmazása.

A bivalirudin aktivitás mérésére az aktivált véralvadási idő (ACT) használható.

Az alacsony ACT érték lehetőségének csökkentése érdekében a feloldott és hígított készítményt beadás előtt alaposan össze kell keverni, és bolusként, gyorsan kell intravénásan befecskendezni.

Az ACT 5 perccel a bivalirudin bolus beadását követően átlagosan 365 ± 100 másodperc. Ha az 5-perces ACT rövidebb 225 másodpercnél, akkor újabb 0,3 mg/testtömeg-kilogramm bolust kell adni.

Ha az ACT hosszabb 225 másodpercnél, akkor nincs szükség további monitorozásra, amennyiben az 1,75 mg/testtömeg-kilogramm infúziós dózist megfelelően adják be.

Az artériás kanül 2 órával a bivalirudin infúzió leállítását követően az ACT további monitorozása nélkül eltávolítható.

Veseelégtelenség

Az Angiox ellenjavallt súlyos veseelégtelenségben szenvedő (GFR <30 ml/perc), valamint dialízisre szoruló betegek számára (lásd 4.3 pont).

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ACS-ban alkalmazandó dózist (0,1 mg/ttkg bolusban / 0,25 mg/ttkg/óra infúzióban) nem szabad módosítani.

Közepes fokú vesekárosodásban (GFR 30-59 ml/perc) szenvedő, PCI előtt álló betegeknek az infúziót lassabban, 1,4 mg/ttkg/óra sebességgel kell beadni (akár kezelték őket bivalirudinnal ACS miatt, akár nem). A bolus dózisát nem szabad megváltoztatni az előbbieken ACS-re vagy PCI-re vonatkozóan előírt adagoláshoz képest.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében, a PCI során javasolt monitorozni az alvadási időt, például az ACT-t.

Az ACT-t a bolus beadását követő 5. percben kell ellenőrizni. Ha az ACT rövidebb 225 másodpercnél, akkor újabb 0,3 mg/ttkg bolus adandó és az ACT-t a második bolus beadása után 5 perccel ismét ellenőrizni kell.

Májkárosodás

Nem szükséges a dózist módosítani. Farmakokinetikai vizsgálatok alapján, a bivalirudin máj-metabolizmusa csekély, ezért a bivalirudin biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták külön, májkárosodott betegeken.

Időskorú populáció

Idős betegeknél a vesefunkció korral összefüggő csökkenése miatt körültekintően kell eljárni.

Gyermek betegek

Az Angioxnak nincs 18 év alatti gyermekek kezelésére vonatkozó releváns javallata.

Alkalmazás egyéb antikoaguláns terápiával együtt

STEMI-t elszenvedett és primer PCI-n áteső betegeknél a standard pre-hospitális adjuváns terápia részét kell képeznie a klopidoгрélnak és részét képezheti UFH korai adása is (lásd 5.1 pont).

Az Angiox-kezelés az intravénásan adott nem frakcionált heparin leállítása után 30 perccel, illetve a subcutan adagolt, alacsony molekulású heparin leállítása után 8 órával kezdhető el.

Az Angiox alkalmazható együtt GP IIb/IIIa inhibitorral. A bivalirudin monoterápiára, illetve GP IIb/IIIa inhibitorral kombinált alkalmazására vonatkozó további információkat lásd az 5.1 pontban.

Az alkalmazás módja

Az Angiox intravénásan alkalmazandó.

Az Angioxot először fel kell oldani úgy, hogy a 50 mg/ml-es bivalirudin-oldat keletkezzen. A feloldott anyagot tovább kell hígítani, hogy összesen 50 ml, 5 mg/ml-es bivalirudin-oldat keletkezzen.

A feloldott és hígított készítményt az alkalmazás előtt alaposan össze kell keverni.

Az alkalmazás módjával kapcsolatos részletes tudnivalókat lásd a 6.6 pontban.

Az Angiox adagolása a testtömeg alapján történik, egy kezdő bolus (gyors, intravénás befecskendezéssel), majd intravénás infúzió formájában.

4.3 Ellenjavallatok

Az Angiox ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával vagy hirudinokkal szembeni túlérzékenység esetén;
- aktív vérzés, a haemostasis zavarai miatt fennálló fokozott vérzési kockázat és/vagy irreverzibilis véralvadási rendellenességek esetén;
- súlyos, kezeletlen magasvérnyomás-betegségben
- subacut bakteriális endocarditis esetén;
- súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc) és dialízisre szoruló betegek számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Angiox nem intramuscularis használatra készült. Ne alkalmazzuk intramuscularisan.

Vérzés

A betegeket a kezelés alatt alaposan meg kell figyelni, hogy nem jelentkeznek-e rajtuk vérzés jelei és tünetei, különösen akkor, amikor a bivalirudint egy másik antikoagulánsal kombinálják (lásd 4.5 pont). Bár a bivalirudin alkalmazása során fellépő vérzések zöme PCI-vel kezelt betegeknél, az artéria-punkció helyén következik be, a kezelés ideje alatt bárhol jelentkezhet vérzés. A hematokrit- és

a hemoglobinszintek, vagy a vérnyomás ismeretlen okú csökkenése vérzést jelezhet. Vérzés észlelése, vagy gyanúja esetén abba kell hagyni a kezelést.

A bivalirudinnak nincs ismert ellenszere, azonban a hatása gyorsan megszűnik ($T_{1/2} = 35-40$ perc).

Vérlemezke-gátlókkal vagy antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazás

Az antikoaguláns gyógyszerek egyidejű alkalmazása várhatóan növeli a vérzés kockázatát (lásd 4.5 pont). A bivalirudin thrombocytá-gátlóval vagy antikoaguláns gyógyszerrel történő együttes alkalmazása esetén a haemostasis klinikai és biológiai paramétereit rendszeresen ellenőrizni kell.

Warfarint szedő, bivalirudinnal kezelt betegek esetén mérlegelni kell a nemzetközi normalizált arány (INR) ellenőrzését annak biztosítása érdekében, hogy a bivalirudin-kezelés megszakítása után az visszatér-e a kezelés előtti szintekre.

Túlérzékenység

Klinikai vizsgálatok során ritkán allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról számoltak be ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$). Ezeknek a kezelésére megfelelően fel kell készülni. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről (csalánkiütés, testszerte kialakuló urticaria, mellkasi szorítás-érzés, zihálás, alacsony vérnyomás és anaphylaxia). Sokk esetén az annak kezelésére jelenleg érvényes terápiás előírásokat kell alkalmazni. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak nagyon ritkán ($\leq 1/10\,000$) előforduló anaphylaxiáról, beleértve a halálos kimenetelű anaphylaxiás sokkot is (lásd 4.8 pont).

A kezelés ideje alatt ritkán képződnek pozitív bivalirudin antitestek, ezek jelenléte nem társult allergiás vagy anaphylaxiás reakciók klinikai tüneteivel. Körültekintően kell kezelni azokat a betegeket, akik korábban lepirudin-kezelést kaptak, és akikben lepirudin elleni antitestek termelődtek.

Akut stent thrombosis

Akut stent thrombosis (<24 óra) figyeltek meg, primer PCI-n áteső, STEMI-ban szenvedő betegeknél, amit a célér revascularisatiójával kezeltek (lásd 4.8 és 5.1 pont). A betegeknél legalább 24 órán át az ischaemiás szövődmények kezelésére felkészült intézményben kell maradniuk, és a primer PCI után gondosan ellenőrizni kell náluk a myocardialis ischaemiára utaló panaszokat és tüneteket.

Brachyterápia

Angioxszal együtt alkalmazott gamma brachyterápia során, a beavatkozás ideje alatt thrombus kialakulását figyelték meg.

Béta brachyterápiás kezeléseknél körültekintően kell alkalmazni az Angioxot.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat végeztek thrombocytá-gátlókkal, pl. acetilszalícilsavval, tiklopidinnel, klopogréllal, abciximabbal, eptifibatiddal és tirofibánnal. A vizsgálati eredmények nem utalnak arra, hogy ezekkel a gyógyszerkészítményekkel farmakodinámiás kölcsönhatások lépnének fel.

Hatásmechanizmusuk ismeretében, az antikoagulánsok (heparin, warfarin, thrombolyticumok és thrombocytá-aggregáció gátlók) kombinált alkalmazása várhatóan növeli a vérzés kockázatát.

Mindannyiszor, ha a bivalirudint thrombocytá-gátlókkal vagy antikoaguláns gyógyszerrel kombinálják, a haemostasis klinikai és biológiai paramétereit rendszeresen ellenőrizni kell.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs vagy korlátozott az adat a bivalirudin tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek nem kielégítőek a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Az Angioxot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha nőbeteg klinikai állapota bivalirudin-kezelést igényel.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a bivalirudin kiválasztódik-e az anyatejbe. Az Angioxot szoptató anyákon óvatosan kell alkalmazni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A vérzésekre vonatkozó adatokat az összes klinikai vizsgálat során külön gyűjtötték a gyógyszer-mellékhatásoktól, és azokat az egyes vizsgálatokban a vérzésekre alkalmazott definíciókkal együtt a 8. táblázat mutatja be.

A HORIZONS-vizsgálat (STEMI-t elszenvedett, primer PCI-n áteső betegek)

A következő mellékhatás-adatok a bivalirudin klinikai vizsgálatán alapulnak, melybe STEMI-t elszenvedett, primer PCI-n áteső betegeket vontak be. Ezernyolcszáz beteget randomizáltak csak bivalirudin monoterápiára, és 1802 beteget randomizáltak heparinra és GP IIb/IIIa inhibitor-kezelésre. Gyakrabban számoltak be súlyos mellékhatásokról a heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával kezelt csoportban, mint a bivalirudinnal kezelt csoportjában.

A bivalirudin-terápiában részesülő betegek összesen 55,1%-a tapasztalt legalább egy nemkívánatos eseményt, és 8,7%-uk észlelt gyógyszer-mellékhatást. A bivalirudin alkalmazása mellett tapasztalt gyógyszer-mellékhatások szervrendszerek szerinti felsorolása az 1. táblázatban található. Az első 24 órán belül a stent thrombosis incidenciája 1,5% volt a bivalirudinnal kezelt betegeknél, szemben az UFH és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációját kapó betegek 0,3%-os incidenciájával ($p = 0,0002$). Két haláleset történt akut stent thrombosis követően, mindkét vizsgálati karon egy-egy. A 24 óra és 30 nap közötti időszakban fellépett stent thrombosis incidenciája 1,2% volt a bivalirudinnal kezelt betegeknél, szemben az UFH és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációját kapó betegek 1,9%-os incidenciájával ($p = 0,1553$). Subcut stent thrombosis követően összesen 17 haláleset történt, 3 a bivalirudin-karon, és 14 az UFH és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációs karon. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési kar között a stent thrombosis arányokban a 30. napon ($p = 0,3257$) és 1 év után ($p = 0,7754$).

Thrombocyták, vérzés és véralvadás

A HORIZONS-vizsgálatban a súlyos és kisebb vérzések egyaránt gyakran ($\geq 1/100 - < 1/10$) fordultak elő. A súlyos és kisebb vérzések lényegesen kisebb incidenciával fordultak elő a bivalirudinnal kezelt betegeknél, mint a heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával kezelt betegeknél. A súlyos vérzések incidenciáját a 8. táblázat mutatja be. Súlyos vérzések leggyakrabban a bevezetőhüvely („sheath”) beszúrásának helyén alakultak ki. A leggyakoribb esemény az 5 cm alatti méretű haematoma kialakulása volt a szúrás helyén.

A HORIZONS-vizsgálatban 26, bivalirudinnal kezelt betegnél (1,6%) és 67, heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával kezelt betegnél (3,9%) számoltak be thrombocytopeniáról. Ezek a bivalirudinnal kezelt betegek kivétel nélkül egyidejű aspirin-kezelésben is részesültek, egy beteg kivételével mindenki kapott klopido-grélt, és tizenötön GP IIb/IIIa inhibitor is.

1. táblázat HORIZONS-vizsgálat; gyógyszer-mellékhatások adatai

| Szervrendszer | Gyakori (≥1/100 – <1/10) | Nem gyakori (≥1/1000 – ≤1/100) | Ritka ≥1/10 000 – ≤1/1000 |
|---|--|---|--|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | Anaemia, thrombocytopenia | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | Túlérzékenység, ezen belül anaphylaxiás reakció és sokk, halálos kimenetellel is | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | Intracranialis vérzés | Fejfájás |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | Angina pectoris, coronaria thrombosis | |
| Érbetegségek és tünetek | Bárhol kialakuló súlyos vérzés, halálos kimenetellel is, kisebb vérzés | Haematoma, hypotensio | Vascularis pseudoaneurysma |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | Retroperitonealis vérzés, haematemesis, gastrointestinalis vérzés, melaena, hányinger | Oesophagealis vérzés, peritonealis vérzés, retroperitonealis haematoma, hányás |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | Haemoptysis, epistaxis, tüdővérzés | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Echymosis | | Bőrkiütés |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | | | Lágyéktáji fájdalom |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények | Coronaria stent thrombosis, halálos kimenetellel is, az ér punctiójának helyén kialakuló haematoma, az ér punctiójának helyén kialakuló vérzés | Reperfúziós károsodás (az áramlás megindulásának hiánya vagy lassú megindulása), contusio | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | Haematuria | |

Az ACUITY-vizsgálat (instabil anginában/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő betegek)

A következő, mellékhatásokra vonatkozó adatok egy, 13 819 ACS betegen bivalirudinnal elvégzett klinikai vizsgálat eredményein alapulnak. A vizsgálat során random besorolás alapján 4612 beteget csak bivalirudinnal, 4604 beteget bivalirudinnal + GP IIb/IIIa inhibitorral és 4603 beteget nem-fractionált heparinnal vagy enoxaparinnal + GP IIb/IIIa inhibitorral kezeltek. Mind a bivalirudinnal, mind a heparinnal kezelt referencia csoportokban gyakrabban jelentkeztek mellékhatások nőkön és 65 évesnél idősebb betegeken, mint férfiakon, ill. fiatalabb betegeken.

A bivalirudint kapott betegek kb. 23,3%-án fordult elő legalább egy mellékhatás, és 2,1%-ban nemkívánatos hatás lépett fel. A bivalirudin mellékhatásainak szervrendszerek szerinti felsorolását a 2. táblázat tartalmazza

Thrombocyták, vérzés és véralvadás

Az ACUITY-vizsgálatban a vérzéssel kapcsolatos adatokat a mellékhatásoktól elkülönítve gyűjtötték.

Az ACUITY-vizsgálatban „súlyos vérzésként” definiálták a következők bármelyikét: intracranialis, retroperitonealis, intraocularis vérzés; a beavatkozás helyének radiológiai vagy sebészeti ellátást igénylő bevérzése; ≥ 5 cm átmérőjű haematoma a beszúrás helyén; ≥ 4 g/dl-es haemoglobin-koncentráció-csökkenés azonosított vérzésforrás nélkül; ≥ 3 g/dl-es haemoglobin-koncentráció-csökkenés azonosított vérzésforrással; reoperáció vérzés miatt; bármilyen vérkészítmény transfúziója. „Kisebb vérzésként” definiálták, minden olyan megfigyelt vérzést, ami nem felelt meg a „súlyos vérzés” kritériumainak. Kisebb vérzés nagyon gyakran ($\geq 1/10$), súlyos vérzések gyakran ($\geq 1/100 - < 1/10$) fordultak elő.

A súlyos vérzések gyakoriságát a 8. táblázat mutatja a beválogatás szerinti („intention to treat” – ITT), illetve a 10. táblázat a protokoll szerinti („per protocol”, klopidoგრელт és aszpirint kapó betegekből álló) populáció esetében. Mind a kisebb, mind a súlyos vérzések gyakorisága jelentősen alacsonyabb volt bivalirudin monoterápia esetén, mint a heparin + GP IIb/IIIa inhibitorral és a bivalirudin + GP IIb/IIIa inhibitorral kezelt csoportban. A vérzések hasonló csökkenését figyelték meg azokban a betegeken, akiket heparinról bivalirudinra állítottak át (N = 2078).

Súlyos vérzés leggyakrabban a kanül beszúrási helyén keletkezett. A vérzés további, kisebb, de 0,1%-nál nagyobb (nem gyakori) gyakorisággal megfigyelt előfordulási helyei a következők voltak: „egyéb” tűszúrások helye, retroperitoneum, tápcsatorna, fül, orr vagy garat.

Az ACUITY-vizsgálatban 10 bivalirudin-kezelt betegen észleltek thrombocytopeniát (0,1%). E betegek többsége acetilszalicilsavat és klopidoგრелт is kapott egyidejűleg, továbbá a 10 beteg közül 6 GP IIb/IIIa inhibitor is szedett. Ezek között a betegek között nem fordult elő halálozás.

2. táblázat: Az ACUITY-vizsgálat mellékhatás adatai

| Szervrendszer | Nagyon gyakori (≥1/10) | Gyakori (≥1/100 – <1/10) | Nem gyakori (≥1/1000 – ≤1/100) | Ritka (≥1/10 000 – ≤1/1000) |
|---|---|--|--|--------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | | Emelkedett INR Thrombocytopenia, Anaemia | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | | Túlérzékenység, beleértve az anaphylaxiás reakciót és sokkot, valamint a halálos kimenetelt is | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | | Fejfájás | Intracranialis vérzés |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei | | | | Fülvérzés |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | | | Bradycardia, Pericardialis vérzés |
| Érbetegségek és tünetek | Bárhol kialakuló kisebb vérzés | Bárhol kialakuló súlyos vérzés, halálos kimenetel is, Thrombosis, halálos kimenetel is | Hypotonia, | Pseudoaneurys mák az ereken |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | | Epistaxis | Pharyngealis vérzés, Haemoptysis |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | | Gastrointestinalis, vérzés, Fogínyvérzés, Émelygés, Retroperitonealis vérzés, Melaena, Hányás | Haematemesis |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | | Ecchymosis | | Urticaria, Bőrkiütés |
| A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei | | | Mellkasi fájdalom, Hátfájás, Lágýéktáji fájdalom | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | | Haematuria | |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Az ér szúrása helyén kialakult vérzés, Az ér szúrása helyén kialakult haematoma | | Az ér szúrása helyén kialakult haematoma > 5 cm | Reakciók az injekció beadás helyén |

| | | | | |
|--|--------|--|--|--|
| | < 5 cm | | | |
|--|--------|--|--|--|

A REPLACE-2-vizsgálat (PCI-n áteső betegek)

A következő, mellékhatásokra vonatkozó adatok egy, a bivalirudint 6000, PCI-val kezelt betegen értékelő vizsgálaton alapulnak, melynek során a betegek felét kezelték bivalirudinnal (REPLACE-2). Mind a bivalirudinnal, mind a heparinnal kezelt referencia csoportokban gyakrabban jelentkeztek mellékhatások nőkön és 65 évesnél idősebb betegeken, mint férfiakon, ill. fiatalabb betegeken.

A bivalirudint kapott betegek kb. 30%-ánál fordult elő legalább egy nemkívánatos esemény, és 3%-ánál lépett fel mellékhatás. A bivalirudin mellékhatásainak szervrendszerek szerinti felsorolását a 3. táblázat tartalmazza.

Thrombocyták, vérzés és véralvadás

A REPLACE-2-vizsgálatban a vérzéssel kapcsolatos adatokat a mellékhatásoktól elkülönítve gyűjtötték. A beválogatás szerinti (intent to treat) vizsgálati populációban a súlyos vérzések gyakoriságát a 8. táblázat mutatja.

A következők bármelyikének kialakulását súlyos vérzésként definiálták: intracranialis vérzés, retroperitonealis vérzés, legalább két egység teljes vér vagy vörösvértest koncentrátum transzfúzióját szükségessé tevő vérvesztés vagy olyan vérzés, amely a hemoglobin szintjének több mint 3 g/dl-es csökkenését eredményezi, vagy a hemoglobin szintje több mint 4 g/dl-rel (a hematokrit 12%-kal) csökken a vérzés helyének pontos ismerete nélkül. A kisebb vérzést úgy definiálták, hogy az nem meríti ki a súlyos vérzés kritériumait. Kisebb vérzés nagyon gyakran ($\geq 1/10$), súlyosabb vérzések gyakran ($\geq 1/100 - < 1/10$) fordultak elő.

Mind a kisebb, mind a súlyos vérzések gyakorisága lényegesen alacsonyabb volt bivalirudinnal kezeltéknél, mint a heparinnal és GP IIb/IIIa inhibitorral kezelt csoportban. Súlyos vérzés leggyakrabban a kanül beszúrási helyén keletkezett. A vérzés további, kisebb, de 0,1%-nál nagyobb (nem gyakori) gyakorisággal megfigyelt előfordulási helyei a következők voltak: „egyéb tűszúrások helyei”, retroperitoneum, tápcsatorna, fül, orr vagy garat.

A REPLACE-2-vizsgálatban a bivalirudinnal kezelték közül 20 betegnél (0,7%) alakult ki thrombocytopenia. E betegek többsége egyidejű aspirin- és klopidoгрél-kezelést kapott, és 20 beteg közül tízen GP IIb/IIIa inhibitorral is kaptak. Ezeknél a betegeknek a mortalitás nulla volt.

3. táblázat: A REPLACE-2-vizsgálat mellékhatás adatai.

| Szervrendszer | Nagyon gyakori (≥1/10) | Gyakori (≥1/100 – <1/10) | Nem gyakori (≥1/1000 – ≤1/100) | Ritka (≥1/10 000 – ≤1/1000) |
|---|-----------------------------|---|--|-----------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | | Thrombocytopenia, Anaemia | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | | Túlérzékenység, anaphylaxiás reakció és sokk, halálos kimenetel is | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | | Fejfájás | Intracranialis vérzés |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei | | | | Fülvérzés |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | | Angina pectoris, Pericardialis vérzés, Kamrai tachycardia, Bradycardia | |
| Érbetegségek és tünetek | Bármely hely kisebb vérzése | Bármely hely súlyos vérzése, halálos kimenetel is, Thrombosis, halálos kimenetel is | Hypotonia, Érbetegség, Éranómália | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | | Epistaxis, Pharyngealis vérzés, Dyspnoe, Haemoptysis | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | | Émelygés, Fogínyvérzés, Hányás, Retroperitonealis vérzés, Gastrointestinalis vérzés | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | | | Bőrkiütés, Urticaria | |
| A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei | | | Hátfájás | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | | Haematuria | |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | | | Az ér szúrása helyén kialakult vérzés, Fájdalom az injekció beadásának helyén, Mellkasi fájdalom | |

4.9 Túlادagolás

Az ajánlott dózis legfeljebb tízszeresének megfelelő túlادagolásról számoltak be a klinikai vizsgálatok során.

A bivalirudin legfeljebb 7,5 mg/kg dózisban, egyszeri bolusban történt beadásáról is beszámoltak.

A túlادagolásról szóló jelentések közül néhányban vérzésről számoltak be.

Túlادagolás esetén a bivalirudin-kezelést azonnal be kell szüntetni, és gondosan megfigyelni a beteget, hogy jelentkeznek-e rajta vérzés jelei.

Súlyos vérzés esetén a bivalirudin-kezelést azonnal abba kell hagyni. A bivalirudinnak nincs ismert ellenszere; mindazonáltal, a bivalirudin hemodializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: direkt thrombin inhibitorok ATC kód: B01AE06

Az Angiox bivalirudint, közvetlen és szelektív hatású thrombin inhibitorot tartalmaz, amely a folyékony fázisú és az alvadékhoz kötött thrombinnak mind a katalitikus helyéhez, mind a felszíni anion-kötő helyéhez kapcsolódik.

A thrombin a véralvadás folyamatában központi szerepet játszik. A fibrinogént fibrin monomerekre hasítja, valamint aktiválja a XIII-as faktort, melynek következtében XIIIa faktor képződik. Ez lehetővé teszi, hogy a fibrinből kovalens keresztkötésű szerkezet alakuljon ki, ami stabilizálja az alvadékot. A thrombin aktiválja még az V-ös és VIII-as faktort is, miáltal további thrombin képződését segíti elő, valamint aktiválja a vérlemezkéket is, aggregációjuk, ill. granulumaik ürítésének serkentésével. A bivalirudin ezen thrombinhatások mindegyikét gátolja.

A bivalirudin kötődése a thrombinhoz – és ezáltal a hatása is – reverzibilis, mivel a thrombin lassan hasítja a bivalirudint az Arg₃-Pro₄ kötésnél, aminek az eredményeként helyreáll a thrombin aktív helyének működése. Így a bivalirudin kezdetben teljes, nem-kompetitív thrombin inhibitoroként hat, azonban idővel átalakul kompetitív inhibitorrá. Ezáltal lehetővé válik, hogy a kezdetben gátolt thrombin molekulák reakcióba lépjenek más véralvadási faktorokkal, illetve, ha szükséges, ismét aktiválják a véralvadást.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a bivalirudin gátolja mind az oldható (szabad), mind pedig az alvadékhoz kötődött thrombint. A bivalirudin aktív marad, és nem semlegesíti a vérlemezkék aktiválódása során felszabaduló termékek sem.

In vitro vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a bivalirudin koncentrációfüggően meghosszabbítja a normál humán plazma aktivált parciális thromboplastin idejét (aPTI), a thrombin-időt (TI) és a prothrombin-időt (PI), valamint, hogy a bivalirudin nem okoz thrombocyta-aggregációs reakciót azon betegek szérumában, akik anamnézisében heparin indukálta thrombocytopenia/thrombosis szindróma (HIT/HITTS) szerepel.

Egészséges önkéntesek és betegek esetében, a bivalirudin dózis- és koncentráció-függő antikoaguláns hatást fejt ki, amint ezt az ACT, aPTI, PI, INR és TI megnyúlása bizonyítja. A bivalirudin intravénás alkalmazását követően percekben belül mérhető antikoaguláns hatás jelentkezik.

A bivalirudin farmakodinámiás hatásai az antikoaguláció paraméterei, pl. ACT alapján értékelhetők. Az ACT pozitív összefüggésben áll a beadott bivalirudin mennyiségével, ill. plazma-koncentrációjával. 366 beteg adatai alapján, az ACT-t az egyidejű GP IIb/IIIa inhibitor kezelés sem befolyásolja.

Klinikai vizsgálatokkal bizonyították, hogy a bivalirudin megfelelő antikoagulációs hatást fejt ki a PCI során.

A HORIZONS-vizsgálat (STEMI-t elszenvedett, primer PCI-n áteső betegek)

A HORIZONS-vizsgálat prospektív, kétkarú, egyszeresen vak, randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet a bivalirudin biztonságosságának és hatásosságának meghatározására végeztek olyan STEMI-t elszenvedett betegek esetében, akiknek a primer PCI alatt vagy lassú ütemben paklitaxelt kibocsátó stentet (TAXUS™) vagy – ezzel egyébként azonos – de bevonat nélküli, csupasz fémstentet (Express2™) ültettek be. Összesen 3602 beteget randomizáltak a bivalirudinnal (1800 beteg) vagy a nem frakcionált heparin és GP IIb/IIIa inhibitor kombinációjával (1802 beteg) kezelt csoportjába. Az összes beteg kapott aszpirint és klopidogrél, és kétszer annyi beteg (körülbelül 64%) kapott a klopidogrélből 600 mg-os telítő dózist, mint 300 mg-os telítő dózist. A betegek körülbelül 66%-a részesült nem frakcionált heparinnal végzett előkezelésben.

A HORIZONS-vizsgálatban alkalmazott bivalirudin-adag megegyezett a REPLACE -2-vizsgálat során alkalmazott adaggal (0,75 mg/kg bolusban, majd 1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra infúzióban). Összesen a kezelt betegek 92,9%-a esett át elsődleges kezelési stratégia keretében végzett primer PCI-n.

A HORIZONS-vizsgálat teljes (ITT) populációjára vonatkozó, 30. napos elemzését és eredményeit a 4. táblázat mutatja. Az egyéves eredmények összhangban voltak a 30. napos eredményekkel.

A HORIZONS-vizsgálatban a vérzésekre alkalmazott definíciókat és a vizsgálat eredményeit a 8. táblázat mutatja.

4. táblázat A HORIZONS-vizsgálat 30 napos vizsgálati eredményei (beválogatás szerinti populáció)

| Végpont | Bivalirudin (%) | Nem frakcionált heparin + GP IIb/IIIa inhibitor (%) | Relatív kockázat [95%-os CI] | p-érték* |
|---------------------------------------|-----------------|---|------------------------------|----------|
| | N = 1800 | N = 1802 | | |
| 30 napos összetett | | | | |
| MACE ¹ | 5,4 | 5,5 | 0,98 [0,75, 1,29] | 0,8901 |
| Súlyos vérzés ² | 5,1 | 8,8 | 0,58 [0,45, 0,74] | <0,0001 |
| Ischaemiás komponensek | | | | |
| Bármilyen okból bekövetkező halálozás | 2,1 | 3,1 | 0,66 [0,44, 1,0] | 0,0465 |
| Reinfarctus | 1,9 | 1,8 | 1,06 [0,66, 1,72] | 0,8003 |
| Ischaemiás célér revascularisatio | 2,5 | 1,9 | 1,29 [0,83, 1,99] | 0,2561 |
| Stroke | 0,8 | 0,7 | 1,17 [0,54, 2,52] | 0,6917 |

*Előnyösebb hatást mutató p-érték Súlyos nemkívánatos cardialis/ischaemiás eseménynek (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events – MACE) tekintették a következők bármelyikének fellépését: halál, reinfarctus, stroke vagy ischaemiás célér revascularisatio. ² A súlyos vérzéseket az ACUITY vérzési kritériumok alapján definiálták.

Az ACUITY-vizsgálat (instabil anginában/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban (UA/NSTEMI) szenvedő betegek)

A prospektív, randomizált, nyílt rendszerű ACUITY-vizsgálat során bivalirudinnal és GP IIb/IIIa inhibitorral vagy anélkül (B kar, illetve C kar) kezelt betegcsoportokat hasonlítottak össze a nem-frakcionált heparinnal (UFH) vagy enoxaparinnal és GP IIb/IIIa inhibitorral kezelt betegekkel (A vizsgálati kar). A vizsgálatba 13819 magas rizikójú ACS beteget vontak be.

Az ACUITY-vizsgálat B és C karjában a bivalirudin ajánlott, kezdő dózisa a randomizálás után 0,1 mg/ttkg volt iv. bolusban, amit 0,25 mg/ttkg/óra folyamatos iv. infúzió követett az angiográfia ideje alatt, vagy amíg klinikailag indolt volt.

A PCI-vel kezelt betegeknek ezen kívül további 0,5 mg/ttkg bivalirudint adtak iv. bolusban és azt követő iv. infúzió sebességét 1,75 mg/ttkg/óra-ra növelték.

Az ACUITY-vizsgálat „A” karjában a nem-frakcionált heparint vagy enoxaparint az ACS-ben szenvedő betegek (UA és NSTEMI) számára előírt protokoll szerint adagolták. Az „A” és „B” karokban a betegeket úgyszintén random válogatással sorolták be a GP IIb/IIIa inhibitorral az angiográfia előtt, vagy a PCI során végzett kezelésre. A „C” karba random válogatással besorolt, összesen 356 (7,7%) beteg úgyszintén GP IIb/IIIa inhibitorra kapott.

Az ACUITY-vizsgálat populációjában kiegyensúlyozott volt a nagy rizikójú, 72 órán belül angiográfiára szoruló betegek eloszlása a 3 vizsgálati karban. Kb. a betegek 77%-a kiújult ischaemiában szenvedett, kb. 70%-ában dinamikus EKG-elváltozásokat vagy a kardiális bio-markerek szintjeinek emelkedését észlelték, kb. 28%-a cukorbeteg volt és kb. 99%-án 72 órán belül angiográfiát végeztek.

Az angiográfia után a betegeket 3 csoportba osztották: vagy gyógyszeres kezelésben (33%) részesültek, vagy PCI-val (56%), ill. CABG-val (11%) kezelték őket. A klinikai vizsgálat során kiegészítő thrombocytá-gátló kezelésként aszpirint és klopido grelt alkalmaztak.

Az ACUITY-vizsgálat teljes (ITT) populációja, valamint a per protokoll populáció (angiográfia előtt vagy a PCI során) aszpirinnal vagy klopido grellal kezelt betegek adatainak a 30 napon, ill. 1 év elteltével elvégzett primer elemzését és annak eredményeit a 5. és a 6. táblázatok összegezik

5. táblázat: Az összetett ischaemiás végpont és összetevői tekintetében 30 nap, ill. 1 év alatt mutatkozó rizikó-különbség az ACUTY-vizsgálat teljes (ITT) populációjában.

| | Teljes (ITT) populáció | | | | |
|--------------------------|--|---|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | A kar UFH/enox +GPIIb/IIIa inhibitor (N=4603) % | B kar bivalirud +GPIIb/IIIa inhibitor (N=4604) % | B – A Rizikó diff. (95% CI) | C kar bivalirud monoterápia (N=4612) % | C – A Rizikó diff. (95% CI) |
| 30 nap | | | | | |
| Összetett ischaemia (CI) | 7,3 | 7,7 | 0,48 (-0,60, 1,55) | 7,8 | 0,55 (-0,53, 1,63) |
| Halálozás | 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) |
| Nem-tervezett revascul. | 2,3 | 2,7 | 0,39 (-0,24, 1,03) | 2,4 | 0,10 (-0,51, 0,72) |
| 1 év | | | | | |
| Összetett ischaemia (CI) | 15,3 | 15,9 | 0,65 (-0,83, 2,13) | 16,0 | 0,71 (-0,77, 2,19) |
| Halálozás | 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) |
| Nem-tervezett revascul. | 8,1 | 8,8 | 0,78 (-0,36, 1,92) | 8,4 | 0,37 (-0,75, 1,50) |

6. táblázat: Az összetett ischaemiás végpont és összetevői tekintetében 30 nap, ill. 1 év alatt mutatkozó rizikó-különbség az ACUITY-vizsgálat protokoll szerint aszpirinnel és klopidogrellel kezelt populációjában.*

| | A protokoll szerint aszpirinnel és klopidogrellel kezelt populáció | | | | |
|--------------------------|--|---|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | A kar UFH/enox +GPIIb/IIIa inhibitor (N=2842) % | B kar bivalirud +GPIIb/IIIa inhibitor (N=2924) % | B – A Rizikó diff. (95% CI) | C kar bivalirud monoterápia (N=2911) % | C – A Rizikó diff. (95% CI) |
| 30 nap | | | | | |
| Összetett ischaemia (CI) | 7,4 | 7,4 | 0,03 (-1,32, 1,38) | 7,0 | -0,35 (-1,68, 0,99) |
| Halálozás | 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) |
| Nem-tervezett revascul. | 2,6 | 2,8 | 0,23 (-0,61, 1,08) | 2,2 | -0,41 (-1,20, 0,39) |
| 1 év | | | | | |
| Összetett ischaemia (CI) | 16,1 | 16,8 | 0,68 (-1,24, 2,59) | 15,8 | -0,35 (-2,24, 1,54) |
| Halálozás | 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) |
| Nem-tervezett revasc. | 9,4 | 10,0 | 0,59 (-0,94, 2,12) | 8,9 | -0,53 (-2,02, 0,96) |

*klopidogrel kezelés angiográfia vagy PCI előtt

A mind az ACUITY, mind a TIMI kritériumainak megfelelő vérzések előfordulását a 30 napig tartó megfigyelési időszakban a beválogatás szerinti („ITT”) populációra vonatkozóan a 8. táblázat mutatja. A mind az ACUITY, mind a TIMI kritériumoknak megfelelő vérzések incidenciáját a 30 napig tartó megfigyelési időszakban a protokoll szerinti („per protocol”) populációra vonatkozóan a 9. táblázat mutatja. A vérzések tekintetében a bivalirudin előnye az UFH/enoxaparin és GPIIb/IIIa inhibitor kombinációval szemben csak a bivalirudin monoterápiát értékelő vizsgálati karon volt megfigyelhető.

A REPLACE-2-vizsgálat (PCI-n áteső betegek)

A több mint 6000, PCI-n áteső beteg bevonásával végzett randomizált, kettős-vak vizsgálat (REPLACE-2) 30 napos, négy, illetve három végponton alapuló eredményeit a 7. táblázat mutatja be. A REPLACE-2-vizsgálatban a vérzésekre alkalmazott definíciókat és az eredményeket a 8. táblázat mutatja be.

7. táblázat A REPLACE-2-vizsgálat eredményei: 30 napos időszak végpontjai (beválogatás és protokoll szerinti populációk)

| Végpont | Beválogatás szerinti populáció („Intent-to-treat”) | | Protokoll szerinti populáció („Per-protocol”) | |
|--|--|---|---|---|
| | bivalirudin (n=2994) % | Heparin + GPIIb/IIIa inhibitor (n=3008) % | bivalirudin (n=2902) % | heparin + GPIIb/IIIa inhibitor (n=2882) % |
| Négy végpont | 9,2 | 10,0 | 9,2 | 10,0 |
| Három végpont* | 7,6 | 7,1 | 7,8 | 7,1 |
| Összetevők: | | | | |
| Halál | 0,2 | 0,4 | 0,2 | 0,4 |
| Myocardialis infarctus | 7,0 | 6,2 | 7,1 | 6,4 |
| Súlyos vérzés** (Nem TIMI kritériumok alapján – lásd a 4.8 pont) | 2,4 | 4,1 | 2,2 | 4,0 |
| Sürgős revascularisatio | 1,2 | 1,4 | 1,2 | 1,3 |

* nem tartozik bele a súlyos vérzés. **p<0,001

8. táblázat: A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága a bivalirudinnal végzett klinikai vizsgálatokban a beválogatás szerinti („intent-to-treat”) populációban 30 nap alatt megfigyelt végponti események alapján

| | Bivalirudin (%) | | | Bival + GP IIb/IIIa inhibitor (%) | UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa inhibitor (%) | | |
|--|-----------------|----------|----------|---|--|----------|----------|
| | REPLACE -2 | ACUITY | HORIZONS | | REPLACE -2 | ACUITY | HORIZONS |
| | N = 2994 | N = 4612 | N = 1800 | | N = 3008 | N = 4603 | N = 1802 |
| A protokollban szereplő definíciónak megfelelő súlyos vérzés | 2,4 | 3,0 | 5,1 | 5,3 | 4,1 | 5,7 | 8,8 |
| A TIMI kritériumokn ak megfelelő súlyos (nem CAGB eredetű) vérzés | 0,4 | 0,9 | 1,8 | 1,7 | 0,8 | 1,9 | 3,2 |

¹Az enoxaparin csak az ACUITY-vizsgálatban alkalmazták komparátorként.

9. táblázat A 30. napig bekövetkezett vérzések az ACUITY-vizsgálat a protokoll szerint aszpirinnel és klopidozellel kezelt populációban.*

| | UFH/enox + GP IIb/IIIa inhibitor (N= 2842) % | Bival + GP IIb/IIIa inhibitor (N=2924) % | Bival monoterápia (N=2911) % |
|--|---|---|-------------------------------------|
| Az ACUITY-vizsgálat kritériumainak megfelelő súlyos vérzés | 5,9 | 5,4 | 3,1 |
| A TIMI kritériumoknak megfelelő súlyos vérzés | 1,9 | 1,9 | 0,8 |

*klopidozellel kezelés angiográfia vagy PCI előtt

A vérzések definíciói

A REPLACE-2-vizsgálatban a vérzést súlyosnak definiálták, ha a következők bármelyike fennállt: intracranialis vérzés, retroperitonealis vérzés, legalább két egység teljes vér vagy vörösvértest-koncentrátum transzfúziójához vezető vérvesztés vagy a haemoglobin szintjében 3 g/dl-t meghaladó mértékű, illetve – azonosított vérzésforrás nélkül – 4 g/dl-t (vagy a haematocrit 12%-át) meghaladó mértékű eséshez vezető vérzés.

Az ACUITY-vizsgálatban a vérzést súlyosnak definiálták, ha a következők bármelyike fennállt: intracranialis, retroperitonealis, vagy intraocularis vérzés; a radiológiai, vagy sebészeti beavatkozási helyének bevérzése; ≥ 5 cm átmérőjű haematoma a beszúrás helyén; ≥ 4 g/dl haemoglobin koncentráció-csökkenés azonosított vérzés-forrás nélkül; ≥ 3 g/dl haemoglobin koncentráció-csökkenés ismert vérzés-forrással; reoperáció vérzés miatt; bármilyen vérkészítmény transzfúziója.

A HORIZONS-vizsgálat során tapasztalt súlyos vérzéseket az ACUITY-vizsgálat kritériumai alapján is meghatározták. A TIMI kritériumok alapján súlyos vérzésnek minősült az intracranialis vérzés, vagy ha a haemoglobin koncentráció ≥ 5 g/dl-rel csökken.

Heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) és heparin indukálta thrombocytopenia – thrombosis szindróma (HIT/HITTS)

Egy kis számú betegcsoporton elvégzett klinikai vizsgálat kevés információval szolgált az Angiox HIT/HITTS-ban szenvedő betegeken történő alkalmazásáról.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A bivalirudin farmakokinetikai tulajdonságait percutan coronaria-intervencióval (PCI) kezelt és ACS betegeken vizsgálták és lineárisnak találták.

Felszívódás: Az intravénásan adott bivalirudin biohasznosulása teljes és azonnali. Folyamatos, 2,5 mg/ttkg/óra intravénás infúziót követően, a bivalirudin átlagos egyensúlyi koncentrációja 12,4 µg/ml.

Eloszlás: A bivalirudin gyorsan eloszlik a plazmában és az extracelluláris folyadéktérben. Az eloszlási térfogat egyensúlyi állapotban 0,1 l/kg. A bivalirudin nem kötődik plazmafehérjékhez (a thrombint kivéve) vagy vörösvértestekhez.

Metabolizmus: A bivalirudin peptid, ezért várhatóan aminosav összetevőire bomlik, melyek ezt követően bekerülnek a szervezet aminosav körforgásába. A bivalirudint proteáz enzimek (pl. thrombin) metabolizálják. A thrombin az N-terminális szekvencia Arg₃-Pro₄ kötését hasítja. Az így létrejött elsődleges anyagcseretermék hatástalan, mert elveszíti affinitását a thrombin katalitikus aktív kötőhelyéhez. A bivalirudin kb. 20%-a változatlan formában a vizelettel ürül.

Elimináció: Az intravénás beadást követő koncentráció – idő profil jól leírható kétkompartmentes modell segítségével. Az elimináció elsőrendű reakció normál vesefunkciójú betegek esetében, terminális felezési ideje 25 ± 12 perc. Az ennek megfelelő clearance kb. $3,4 \pm 0,5$ ml/perc/kg.

Májjelégtelenség: A bivalirudin farmakokinetikáját májkárosodott betegeknél nem vizsgálták. Mindazonáltal, nem várható változás, mert a bivalirudint nem máj-enzimek (pl. a citokróm P-450 izoenzimek) bontják le.

Veseelégtelenség: A bivalirudin szisztémás clearance-e a glomeruláris filtrációs rátával (GFR) párhuzamosan csökken. A bivalirudin clearance-e hasonló normál és enyhén károsodott vesefunkciójú betegek esetében. A clearance közepesen vagy súlyosan károsodott vesefunkciójú betegeknél 20%-kal, míg a dialízisre szoruló betegeknél 80 %-kal csökken (10. táblázat).

10. táblázat: A bivalirudin farmakokinetikai paraméterei normál és károsodott vesefunkciójú betegek esetében

| Vesefunkció (GFR) | Clearance (ml/perc/kg) | Felezési idő (perc) |
|--|------------------------|---------------------|
| Normál vesefunkció (≥ 90 ml/min) | 3,4 | 25 |
| Enyhe vesekárosodás (60-89 ml/min) | 3,4 | 22 |
| Közepes vesekárosodás (30-59 ml/min) | 2,7 | 34 |
| Súlyos vesekárosodás (10-29 ml/min) | 2,8 | 57 |
| Dialízisre szoruló betegek (dialízisek közötti időben mérve) | 1,0 | 3,5 óra |

Veseelégtelenségben szenvedő betegek Angiox-kezelése során a véralvadási paramétereket (pl. ACT) ellenőrizni kell.

Időskorúak: Időskorúak esetében a farmakokinetikai mutatókat egy renális farmakokinetikai vizsgálat részeként értékelték. Az adagolást a vesefunkció alapján kell módosítani, lásd 4.2 pont.

Nemek közötti különbségek: A bivalirudin farmakokinetikáját nem befolyásolja a beteg neme.

Súly: A bivalirudin adagját a testtömeg függvényében állítják be, mg/kg-ban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Az állatokban a készítmény ismételt vagy folyamatos adásakor (1 naptól 4 héten keresztül, a klinikai egyensúlyi plazma-koncentráció 10-szeresének megfelelő expozíció során) a toxicitás csak túlzott farmakológiai hatásokban nyilvánult meg. Az egyszeri és ismételt dózisokkal elvégzett vizsgálatok összehasonlításakor kiderült, hogy a toxicitás elsősorban az expozíció időtartamától függ. A készítmény túlzott farmakológiai aktivitásából eredő (elsődleges vagy másodlagos) mellékhatások mind reverzibilisek voltak. A véralvadás egyensúlyzavarára adott válaszként fellépő, elhúzódó fiziológiás stressz következtében létrejött nemkívánatos hatásokat a klinikai alkalmazáshoz hasonlóan rövid expozíció után nem észleltek, még jelentősen nagyobb dózisok adása esetén sem.

A bivalirudint rövid távú alkalmazásra szánták, ezért nincsenek adatok hosszú távú alkalmazásának karcinogenitására vonatkozóan. Mindazonáltal, a bivalirudin standard vizsgálati módszerekkel nem bizonyult mutagén vagy klasztogén hatásúnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit

Nátrium-hidroxid oldat (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

A következő gyógyszerkészítményeket nem szabad a bivalirudin beadására használt infúziós szereléken keresztül beadni, mert az oldat fátýolossá válhat, mikrorészecskék képződhetnek, vagy durva kicsapódás léphet fel: altepláz, amiodaron HCl, amfotericin B, klorpromazin HCl, diazepám, proklorperazin-edizilát, retepláz, sztreptokináz és vankomicin HCl.

Az alább, 11. táblázatban felsorolt hat gyógyszer bizonyos dózisokban inkompatibilis a bivalirudinnal. A táblázat összefoglalja ezeknek a vegyületeknek szobahőmérsékleten (23 °C), bivalirudinnal mért kompatibilitási és inkompatibilitási koncentrációit. A bivalirudinnal nagyobb koncentrációban inkompatibilis gyógyszerek a következők: dobutamin-hidroklorid, famotidin, haloperidol-laktát, labetalol-hidroklorid, lorazepám és prometazin-HCl.

11. táblázat A bivalirudinnal dóziskoncentrációs inkompatibilitást mutató gyógyszerek

| Dóziskoncentrációs inkompatibilitást mutató gyógyszerek | Kompatibilis koncentrációk | Inkompatibilis koncentrációk |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Dobutamin HCl | 4 mg/ml | 12,5 mg/ml |
| Famotidin | 2 mg/ml | 10 mg/ml |
| Haloperidol-laktát | 0,2 mg/ml | 5 mg/ml |
| Labetalol HCl | 2 mg/ml | 5 mg/ml |
| Lorazepám | 0,5 mg/ml | 2 mg/ml |
| Prometazin HCl | 2 mg/ml | 25 mg/ml |

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

Elkészített oldat: Kémiai és fizikai stabilitását – a felbontást követően – 2-8°C-on 24 órán keresztül őrzi meg.

Hígított oldat: Kémiai és fizikai stabilitását – a felbontást követően – 25°C-on 24 órán keresztül őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, 2–8 °C között a 24 órát ne haladja meg – kivéve, ha a feloldás és hígítás kontrollált és validált, aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Liofilizált por: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Elkészített oldat: Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Angiox liofilizált por alakban, egyszer használatos (I-es típusú), butil gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

Az Angiox kétféle kiszerelésben, 2, illetve 10 injekciós üveget tartalmazó egységekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Útmutató az elkészítéshez

Az Angiox oldatot aseptikus körülmények között kell elkészíteni és beadni.

Adjon 5 ml steril injekcióhoz való vizet egy injekciós üveg Angiox-hoz, majd kíméletesen mozgassa a tartalmát körkörösén, amíg az teljesen feloldódik és az oldat feltisztul.

Vegyen ki 5 ml-t az injekciós üvegből és hígítsa tovább 50 ml-es végtérfogatig 5%-os glükóz oldattal vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal, ily módon a végső bivalirudin koncentráció 5 mg/ml lesz.

Az elkészített/hígított oldatot megtekintéssel ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e lebegő részecskéket, ill. észlelhető-e elszíneződés. Lebegő részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.

A feloldott/hígított oldat tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén sárga színű.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/289/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2004. 09. 20./2009. 09. 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2009/11

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Németország

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Kockázat Menedzselési Terv

A Forgalmahozatali Engedély Jogosultja (Marketing Authorisation Holder – MAH) vállalja, hogy a forgalomba hozatal engedélyezését kérelmező beadvány 1.8.2 moduljában szereplő Kockázatkezelési Terv (RMP – Risk Management Plan) 8-as verziójában – és annak minden további, CHMP által jóváhagyott frissítésében – foglaltaknak megfelelően elvégzi a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat és kiegészítő tevékenységeket.

A következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentéssel (PSUR) egyidőben aktualizált kockázatkezelési tervet kell benyújtania az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kockázatkezelési rendszerére vonatkozó CHMP iránymutatásnak megfelelően.

Aktualizált Kockázatkezelési Tervet (RMP) kell benyújtania továbbá:

- Amikor olyan új információt kapott, amely befolyásolhatja a jelenlegi biztonságossági előírást, a Farmakovigilancia Tervet, vagy a kockázat minimalizálására vonatkozó tevékenységeket.
- egy (a farmakovigilancia vagy a kockázat-minimalizálás szempontjából) fontosabb mérföldkő elérését követő 60 napon belül
- Az EMEA kérésére.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON DOBOZ (2 darab injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz
bivalirudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg bivalirudin injekciós üvegenként.
Feloldás után 1 ml 50 mg bivalirudint tartalmaz.
Hígítás után 1 ml 5 mg bivalirudint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, 2 %-os nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz
2 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Liofilizált por: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Elkészített oldat: Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/289/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton doboz (10 injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz
bivalirudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg bivalirudin injekciós üvegenként.
Feloldás után 1 ml 50 mg bivalirudint tartalmaz.
Hígítás után 1 ml 5 mg bivalirudint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, 2%-os nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz
10 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Liofilizált por: Legfeljebb 25°C –on tárolandó.

Elkészített oldat: Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Legfeljebb 25°C –on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/289/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz
bivalirudin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz. {szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGBEN MEGADVA

250 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Angiox 250 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való koncentrátumhoz (bivalirudin)

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Angiox és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Angiox alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Angioxot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Angioxot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ANGIOX ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Angiox egy bivalirudin nevű szert tartalmaz, amely antitrombotikus gyógyszer. Az antitrombotikumok a vérrögök képződését (trombózis) megelőző gyógyszerek.

Az Angioxot olyan betegek kezelésére alkalmazzák:

- akiknek szívbetegség (akut koszorúér szindróma – ACS) okozta mellkasi fájdalmuk van
- akiknél műtéttel (angioplasztikával és/vagy perkután koronária intervencióval - PCI) szüntetik meg a vérerek elzáródását.

2. TUDNIVALÓK AZ ANGIOX ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza az Angiox-ot

- Ha allergiás (túlérzékeny) a bivalirudinra vagy az Angiox egyéb összetevőjére (ezek felsorolását lásd a 6. pontban) vagy a hirudinokra
- Ha jelenleg a gyomorból, bélből, hólyagból vagy más szervből eredő vérzése van, vagy volt a közelmúltban, pl. székletében, vizeletében vért lát (kivéve a menstruációs vérzést).
- Ha vérárvadási zavara van, vagy volt korábban (alacsony vérlemezkeszám).
- Ha súlyos magasvérnyomás-betegsége van.
- Ha a szívének szöveteiben fertőzés zajlik.
- Ha súlyos vesebetegsége van, vagy dialízisre szorul.

Beszélje meg az orvosával, ha nem biztos az előbbieken.

Az Angiox fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- vérzés esetén (ilyenkor az Angiox-kezelést leállítják). A orvos a kezelés során mindvégig ellenőrzi, hogy észlelhetők-e Önnél vérzésre utaló jelek.
- ha korábban az Angioxhoz hasonló gyógyszerrel kezelték (pl. lepirudin).

- injekció vagy infúzió beadása előtt az orvos tájékoztatja Önt az allergiás reakció tüneteiről. Az ilyen reakció ritka (1 – 10 eset minden 10 000 kezelt beteg közül).
- ha a szívének vérellátását biztosító ereket besugárzással kezelik (a kezelést béta vagy gamma brachyterápiának nevezik).
- Ha Ön kiskorú (18. életévét nem töltötte be), mivel ez a gyógyszer nem megfelelő az Ön számára.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is,
- ha vérhígítókat (antikoagulánsokat, pl. warfarint) vagy vérrögképződést gátló gyógyszereket (antitrombotikumokat) szed,

mivel ezeket a gyógyszereket az Angioxszal együtt adva megnő a mellékhatások, pl. a vérzés kockázata.

Terhesség és szoptatás

Közölnie **kell** orvosával, ha:

- terhes, vagy ezt gyanítja,
- terhességet tervez,
- csecsemőt szoptat.

Az Angioxot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak ha ez egyértelműen indokolt. Orvosa el fogja dönteni, hogy ez a gyógyszer megfelelő-e Önnek.

Amennyiben csecsemőt szoptat, akkor az orvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazható-e az Angiox.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatások feltárása céljából; ismeretes azonban, hogy a gyógyszer hatásai rövid ideig tartanak. Az Angioxot csak kórházban kezelt betegeknek adják, ezért nem valószínű, hogy befolyásolná gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ ANGIOXOT

Az Ön Angiox kezelését orvos fogja felügyelni. Az orvos határozza meg, hogy Ön mennyi Angioxot kap, és ő készíti el a gyógyszert.

Az Angioxot először injekcióban, majd infúzióban adják vissza (és sohasem izomba). A gyógyszert a szívbeteg gyógyításában tapasztalt orvos adja be, ill. orvos felügyeli a kezelést.

A beadott adag nagysága az Ön testsúlyától és az alkalmazott kezelés jellegétől függ.

Adagolás

Akut koronária szindrómában (ACS) szenvedő betegek esetében a javasolt kezdő adag:

- **0,1 mg/testtömeg-kilogramm** injekcióban, amelyet **0,25 mg/testtömeg-kilogramm/óra** sebességű infúzió követ.

Ha **ezután** Önnél perkután koronária intervenciót (PCI) kell végezni, az adagot az alábbiak szerint növelik:

- **0,5 mg/testtömeg-kilogramm** injekcióban, amit **1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra** sebességű infúzió követ.
- Ha ez a kezelés befejeződött, az adagot ismét **0,25 mg/testtömeg-kilogramm/óra**ra csökkenthetik.

Amennyiben koszorúér-bypass graft operációra van szüksége, a bivalirudin-kezelést a műtét előtt egy órával leállítják, vagy egy további **0,5 mg/ttkg**-os dózist kap injekcióban, amelyet óránként **1,75 mg/ttkg**-os infúzió követ.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelendő betegek esetében a javasolt adag a következő:

- **0,75 mg/testtömeg-kilogramm** injekcióban, amit azonnal **1,75 mg/testtömeg-kilogramm/óra** sebességű infúzió követ (az infúzió legfeljebb 4 órán keresztül folytatható).

Ha Önnek enyhe veseproblémái vannak, szükség lehet az Angiox dózisének csökkentésére.

Az orvos határozza meg, hogy mennyi ideig tartson a kezelés.

Ha az előírtnál több Angionoxot kapott

Az orvosa határozza meg a kezelés módját, beleértve a gyógyszerelés leállítását, és figyeli a mellékhatások megjelenését.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Angiox is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ezek a mellékhatások bizonyos gyakoriságokkal jelentkeznek, melyek meghatározása a következő:

- nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érint
- gyakori: 100-ból 1 – 10 beteget érint
- nem gyakori: 1000-ből 1 – 10 beteget érint
- ritka: affects 10 000-ből 1 – 10 beteget érint
- nagyon ritka: 10 000-ből kevesebb mint 1 beteget érint
- nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Ha mellékhatások fordulnak elő, ellátásukat orvosnak kell végeznie.

Az Angiox-szal folytatott kezelés leggyakoribb, fontos mellékhatása a vérzés, ami a szervezetben bárhol kialakulhat. Ez súlyossá is válhat, és **ritkán** halálos is lehet. Nagyobb a valószínűséggel alakul ki vérzés akkor, amikor az Angioxot egyéb alvadásgátló vagy antitrombotikus gyógyszerrel együtt alkalmazzák (lásd 2. – „A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek”).

Ha az alábbi, potenciálisan súlyos mellékhatásokat észleli:

- **amíg a kórházban tartózkodik: azonnal szóljon az orvosnak vagy a nővérnek –**
- **miután már elhagyta a kórházat: menjen azonnal a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára –**
- **Vérzés – nagyon gyakori** mellékhatás. Szövődményként okozhat például vérszegénységet (alacsony vörsejtszámot – anémiát) vagy vérömlenyt (hematómát).
- **Allergiás reakciók**, például csalánkiütés, testszerte jelentkező viszketés, mellkasi szorítás. Ezek **nem gyakori** reakciók, amelyek súlyosak vagy akár halálosak is lehetnek.

- **Vérrögképződés** (trombózis), egy **gyakori** mellékhatás, melynek súlyos vagy halálos szövődményei lehetnek, például szívroham.
- **Vérzés és bevérzés az injekció beadásának helyén** (PCI kezelés után), ami fájdalmas lehet. Ezek **gyakori** mellékhatások.

Ha az alábbi (potenciálisan kevésbé súlyos) mellékhatások bármelyikét észleli:

- **amíg a kórházban tartózkodik: szóljon az orvosnak vagy a nővérnek –**
- **miután már elhagyta a kórházat: menjen azonnal a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára**

Nem gyakori mellékhatások:

- **súlyos bevérzések** (ezt okozhatja a vérlemezkék számának csökkenése a vérben – ennek következtében vére nem alvad a normális módon)
- fejfájás
- vérnyomás változása
- szívfrekvencia változása
- hányinger és/vagy hányás
- hátfájás
- mellkasi fájdalom
- légszomj
- bőrkiütés

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

5. HOGYAN KELL AZ ANGIOXOT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza az Angioxot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Liofilizált (fagyasztva szárított) por: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Elkészített oldat: Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Hígított oldat: Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Az oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halvány sárga színűnek kell lennie.

Az orvos megvizsgálja az oldatot, és ha az részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött, akkor megsemmisíti.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Angiox

- A készítmény hatóanyaga a bivalirudin.
 - Egy injekciós üveg 250 mg bivalirudint tartalmaz.
 - Feloldás után 1 ml 50 mg bivalirudint tartalmaz.
 - Hígítás után 1 ml 5 mg bivalirudint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mannit és nátrium-hidroxid (a pH beállítására).

Milyen az Angiox készítmény külleme

Az Angiox fehér vagy csaknem fehér por injekciós üvegben.
2, illetve 10 injekciós üveg kartondobozban van.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Ferrer Azevedos, S.A.
Tel.: +351 21 47 25 900

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd

Tel. Nr.: + 800 843 633 26

arba +41 61 564 1320

El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: 2009/11

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.