

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykknir, lausn.

## 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af bivalirúdíni.

Eftir að lyfið hefur verið leyst upp inniheldur 1 ml 50 mg af bivalirúdíni.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml 5 mg af bivalirúdíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykknir, lausn.

Hvít eða beinhvít frostþurrkað duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Angiox er ætlað til notkunar sem segavarnarlyf hjá fullorðnum sjúklingum sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu (percutaneous coronary intervention, PCI), þ.m.t. sjúklingum sem fá hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) og fara í bráða (primary) kransæðaaðgerð með þræðingu.

Angiox er einnig ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hvíkula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) sem eiga að fara í bráðaaðgerð eða fljótlega í aðgerð.

Angiox skal gefa ásamt aspiríni og klópidógreli.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Angiox skal gefið af lækni sem hefur reynslu af bráðameðferð kransæðasjúkdóma eða kransæðaaðgerðum í þræðingu.

#### Skammtar

Sjúklingar sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu, þ.m.t. bráða kransæðaaðgerð með þræðingu  
Ráðlagður skammtur af Angiox hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er 0,75 mg/kg líkamsþyngdar gefinn með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt strax eftir með innrennslisli 1,75 mg/kg líkamsþyngdar/klst. í að minnsta kosti þann tíma sem aðgerðin tekur. Innrennslisli má halda áfram í allt að 4 klukkustundir eftir aðgerðina eins og klínísk þörf er á. Eftir að 1,75 mg/kg/klst. innrennslinu er hætt má halda áfram með lækkaðan 0,25 mg/kg/klst. innrennslisskammt í 4 - 12 klst. eins og klínísk þörf er á.

Fylgjast skal náið með sjúklingum eftir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu með tilliti til einkenna sem benda til hjartablóðþurrðar.

#### Sjúklingar með hvíkula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI)

Ráðlagður upphafsskammtur af Angiox hjá sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm er 0,1 mg/kg gefinn með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt eftir með innrennslisli 0,25 mg/kg/klst. Sjúklingar sem eiga að fá lyfjameðferð mega fá innrennslisli 0,25 mg/kg/klst. í allt að 72 klst.

Ef sjúklingurinn fer í kransæðaaðgerð með þræðingu (PCI) skal gefa 0,5 mg/kg viðbótarhleðsluskammt af bivalírúdíni með inndælingu í bláæð fyrir aðgerðina og auka innrennslið í 1,75 mg/kg/klst. meðan á aðgerðinni stendur. Eftir þræðinguna má halda áfram að gefa lægri innrennslisskammtinn, 0,25 mg/kg/klst. eins og klínísk þörf er á í allt að 4 til 12 klst.

Hjá sjúklingum sem fara í kransæðahjáveituaðgerð (CABG) án dælu skal halda áfram innrennsli bivalírúdíns í æð fram að aðgerð. Rétt fyrir aðgerð skal gefa 0,5 mg/kg með stakri inndælingu, sem fylgt er eftir með 1,75 mg/kg/klst. innrennsli meðan á aðgerðinni stendur.

Hjá sjúklingum sem fara áfram í kransæðahjáveituaðgerð með dælu skal halda innrennsli bivalírúdíns áfram þar til 1 klst. fyrir aðgerð og hætta þá innrennslinu og meðhöndla sjúklinginn með óþáttaðu heparíni.

Öryggi og verkun staks skammts af Angiox eingöngu hafa ekki verið metin og er hann því ekki ráðlagður, jafnvel þótt stutt þræðing sé fyrirhuguð.

Hægt er að nota virkjaðan blóðstorknunartíma (ACT) til að meta verkun bivalírúdíns.

Til að minnka möguleikann á lágu ACT gildi, skal blanda vel uppleysta og þynnta lyfið áður en það er gefið og skammturinn gefinn hratt í æð.

ACT-gildi 5 mínútum eftir upphafsskammt af bivalírúdíni er að meðaltali 365 +/- 100 sekúndur. Ef ACT-gildi eftir 5 mínútur er minna en 225 sekúndur skal gefa annan 0,3 mg/kg skammt.

Þegar ACT-gildið er orðið hærra en 225 sekúndur er ekki þörf á frekara eftirliti svo fremi að 1,75 mg/kg innrennslisskammturinn hafi verið gefinn rétt.

Slagæðasliðrið má fjarlægja 2 klukkustundum eftir að innrennslisgjöf bivalírúdíns hefur verið hætt án þess að frekar sé fylgst með ACT gildi.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Angiox má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði (GFR) <30 ml/mín.) né sjúklingum sem eru háðir skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Ekki skal aðlaga skammta fyrir bráða kransæðasjúkdóma (0,1 mg/kg inndæling/ 0,25 mg/kg/klst. innrennsli) hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (GFR 30-59 ml/mín) sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu (hvort sem þeir eru í meðferð með bivalírúdíni vegna bráðs kransæðasjúkdóms eða ekki) skal innrennslisþræðing vera minni, 1,4 mg/kg/klst. Ekki skal breyta skammtinum til inndælingar frá því sem lýst er hér að framan fyrir bráðan kransæðasjúkdóm eða þræðingu.

Meðan á þræðingu stendur er eftirlit með storkutíma, s.s. ACT, ráðlagt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Meta skal ACT 5 mínútum eftir upphafsskammt. Ef ACT er minna en 225 sekúndur, skal gefa annan upphafsskammt 0,3 mg/kg og ACT athugað aftur 5 mínútum eftir þann skammt.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf breytinga á skammti. Lyfhrifarannsóknir benda til að umbrot bivalírúdíns í lifur séu takmörkuð, og því hefur öryggi og virkni bivalírúdíns ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### *Aldraðir sjúklingar*

Gæta skal varúðar hjá öldruðum vegna aldurstengdrar minnkunar á nýrnastarfsemi.

### *Börn*

Ábendingar fyrir notkun Angiox eiga ekki við um börn undir 18 ára aldri.

### *Notkun með annarri blóðþynningarmeðferð*

Hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem fara í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu á klópidógrei að vera hluti af staðlaðri stuðningsmeðferð fyrir innlögn á sjúkrahús og gæti innihaldið snemmbúna gjöf óþáttaðs heparíns (sjá kafla 5.1).

Sjúklingum má gefa Angiox 30 mínútum eftir að hætt er að gefa óþáttað heparín í bláæð, eða 8 klukkustundum eftir að hætt er að gefa heparín með lítinn sameindþunga undir húð.

Nota má Angiox með GP IIb/IIIa hemli. Sjá kafla 5.1 til þess að fá frekari upplýsingar um notkun bivalirúdíns með eða án GP IIb/IIIa hemils.

### Lyfjagjöf

Angiox er ætlað til notkunar í bláæð.

Angiox skal upphaflega leyst upp þannig að úr verði 50 mg/ml lausn af bivalirúdíni. Upplausnin skal svo þynnt frekar í 50 ml heildarrúmmál sem gefur 5 mg/ml lausn af bivalirúdíni.

Uppleyst og þynnt lyf skal blanda vel áður en það er gefið.

Tæmandi leiðbeiningar um lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

Angiox er gefið á grundvelli þyngdar með stökum skammti í upphafi (með hraðri innspýtingu í æð) sem fylgt er eftir með innrennsli í æð.

## **4.3 Frábendingar**

Angiox er ekki ætlað sjúklingum með:

- þekkt ofnæmi fyrir bivalirúdíni eða einhverjum hjálparefnanna í lyfinu eða fyrir hírúdínefnum
- virka blæðingu eða aukna blæðingarhættu vegna blæðingarsjúkdóma og/eða óafturkræfra storkukvilla
- alvarlegan háþrýsting
- hjartaþelsbólgu
- alvarlega nýrnabilun (GFR <30 ml/mín.) og sjúklingum sem eru háðir skilunarmeðferð.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Angiox er ekki ætlað til gjafar í vöðva. Gefið ekki í vöðva.

### Blæðing

Fylgjast verður vandlega með hvort sjúklingar fá einkenni eða teikn um blæðingu meðan á meðferð stendur, einkum ef bivalirúdín er gefið samtímis öðru blóðþynningarlyfi (sjá kafla 4.5). Þó flestar blæðingar í tengslum við bivalirúdín verði við gatið á slagæðinni hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu, getur blæðing orðið hvar sem er meðan á meðferðinni stendur. Óútskýrð lækun blóðkornaskila, blóðrauða eða blóðþrýstings gæti bent til blæðingar. Hætta ætti meðferð ef grunur er um eða vart verður blæðingar.

EKKI er þekkt mótefni gegn bivalirúdíni en áhrif þess eru skammvinn ( $T_{1/2}$  er 35 til 40 mínútur).

### Samtímis gjöf með blóðflagnahemlum eða blóðþynningarlyfjum

Búast má við að blæðingarhætta aukist við samtímis notkun blóðþynningarlyfja (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal reglulega með klínískum og lífrænum breytum blæðingarstöðvunar þegar bivalirúdín er gefið ásamt blóðflagnahemli eða blóðþynningarlyfi.

Hjá sjúklingum sem taka warfarín og eru meðhöndlaðir með bivalirúdíni skal taka til athugunar að fylgjast með INR til þess að ganga úr skugga um að sömu gildi og fyrir meðferð náist á ný eftir að meðferð með bivalirúdíni er hætt.

### Ofnæmi

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð í klínískum rannsóknum ( $\geq 1/1.000$  til  $\leq 1/100$ ). Gera skal nauðsynlegar ráðstafanir til að bregðast við því. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu merki um ofnæmisviðbrögð, meðal annars ofsakláði, útbreiddur ofsakláði, þrengsli fyrir brjósti, hvæs í lungum, lágbrýstingur og bráðaofnæmi. Ef lost verður, skal fara eftir gildandi lækningastöðlum fyrir meðferð á losti. Örsjaldan ( $\leq 1/10.000$ ) hefur verið tilkynnt um lífshættulegt ofnæmislost eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

Bivalirúdín-mótefni hafa komið fram við meðferð í mjög sjaldgæfum tilvikum og þau hafa ekki verið tengd klínískum merkjum um ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa áður fengið lepirúdín-meðferð og þróað með sér lepirúdín-mótefni.

### Bráð segamyndun í stoðneti

Bráðrar segamyndunar í stoðneti (<24 klst.) hefur orðið vart hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem fara í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu og meðferðin hefur falist í bráðri aðgerð á viðkomandi æð (Target Vessel Revascularisation, TVR) (sjá kafla 4.8 og 5.1). Sjúklingar skulu dvelja í minnst 24 klst. þar sem aðstaða er til að meðhöndla blóðþurrðarfylgikvilla og fylgjast skal náíð með sjúklingum eftir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu með tilliti til einkenna sem samræmast hjartablóðþurrð.

### Innri geislun

Segamyndun í aðgerð hefur sést við gammageislun inni á æð samtímis Angiox gjöf.

Angiox ætti að nota með varúð þegar betageislun er beitt inni í æð.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Milliverkanir hafa verið rannsakaðar við blóðflagnahemlandi lyf, þar með talið asetýlsalisýlsýru, ticlópidín, klópidógrei, abcixímab, eptifibatíð eða tírófíban. Niðurstöðurnar benda ekki til lyfhrifamilliverkana við þessi lyf.

Samtímis notkun blóðþynningarlyfja (heparín, warfarín, segaleysandi- eða blóðflagnavirk lyf) kann að auka hættu á blæðingu þegar verkunarmáti þeirra er hafður í huga.

Hvað sem því líður, ætti að fylgjast reglulega með klínískum og lífrænum breytum blæðingarstöðvunar þegar bivalirúdín er gefið ásamt blóðflagnahemli eða blóðþynningarlyfi.

## **4.6 Meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar rannsóknarniðurstöður liggja fyrir um notkun bivalirúdíns hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ekki nægilegar til að meta áhrif með tilliti til meðgöngu, þroska fóstursvísis/ fósturs, þroska í eða eftir fæðingu (sjá kafla 5.3.).

Angiox á því ekki að nota á meðgöngu nema sjúkdómsástand konunnar krefjist meðferðar með bivalirúdíni.

## Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort bivalirúdín skilst út í brjóstamjólk. Gæta ætti varúðar ef Angiox er gefið konu með barn á brjósti.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

Í öllum klínískum rannsóknum var gögnum um blæðingar safnað aðskilið frá aukaverkunum og í töflu 8 er að finna samantekt um blæðingar ásamt þeim blæðingaskilgreiningum sem notaðar voru í hverri rannsókn.

#### HORIZONS rannsóknin (Sjúklingar með hjartadrep með ST hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu)

Eftirfarandi upplýsingar um aukaverkanir byggjast á klínískri rannsókn á bivalirúdíni hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun sem fóru í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu; 1.800 sjúklingum var slembiraðað til að fá bivalirúdín eitt sér og 1.802 sjúklingum var slembiraðað til að fá heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli. Oftar var greint frá alvarlegum aukaverkunum í hópnum sem fékk heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli en hópnum sem var meðhöndlaður með bilvalirúdíni.

Alls 55,1% sjúklinga sem fengu bivalirúdín fengu minnst eitt meintilvik og 8,7% fengu aukaverkun af lyfinu. Aukaverkanir af bivalirúdíni eru flokkaðar eftir líffærum í töflu 1. Tíðni segamyndunar í stoðneti á fyrstu 24 klst. var 1,5% hjá sjúklingum sem fengu bivalirúdín samanborið við 0,3% hjá sjúklingum sem fengu óþáttað heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli ( $p=0,0002$ ). Tvö dauðsföll urðu eftir bráða segamyndun í stoðneti, eitt í hvorum armi rannsóknarinnar. Tíðni segamyndunar í stoðneti frá 24 klst. til 30 daga var 1,2% hjá sjúklingum sem fengu bivalirúdín samanborið við 1,9% hjá sjúklingum sem fengu óþáttað heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli ( $p=0,1553$ ). Alls 17 dauðsföll urðu eftir meðalbráða segamyndun í stoðneti, 3 í arminum sem fékk bivalirúdín og 14 í arminum sem fékk óþáttað heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli. Enginn tölfræðilega marktækur mismunur var á tíðni segamyndunar í stoðneti milli meðferðararmanna eftir 30 daga ( $p=0,3257$ ) og 1 ár ( $p=0,7754$ ).

#### *Blóðflögur, blæðing og storknun*

Í HORIZONS rannsókninni var bæði meiriháttar og minniháttar blæðing algeng ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ). Tíðni meiriháttar og minniháttar blæðingar var marktækt minni hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bivalirúdíni samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með heparíni ásamt GP IIb/IIIa hemli. Tíðni meiriháttar blæðinga er sýnd í töflu 8. Meiriháttar blæðing kom oftast fram á slíðurástungustað. Algengasta aukaverkunin var margúll  $< 5$  cm á stungustaðnum.

Í HORIZONS rannsókninni var greint frá blóðflagnafæð hjá 26 sjúklingum (1,6%) sem meðhöndlaðir voru með bivalirúdíni og 67 sjúklingum (3,9%) sem meðhöndlaðir voru með heparíni ásamt GP IIb/IIIa hemli. Allir sjúklingarnir sem meðhöndlaðir voru með bivalirúdíni fengu aspirín samtímis, allir nema 1 fengu klópidógrell og 15 fengu einnig GP IIb/IIIa hemil.

**Tafla 1. Aukaverkanir í HORIZONS rannsókninni**

Flokkun eftir líffærum	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$ )	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$
Blóð og eitlar		Blóðleysi, blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi, þ.á m. bráðaofnæmi og lost, þ.á m. banvæn tilvik	
Taugakerfi		Blæðing innan höfuðkúpu	Höfuðverkur
Hjarta		Hjartaöng, segamyndun í kransæð	
Æðar	Meiriháttar blæðing á hvaða stað sem er, þ.á m. banvæn tilvik, minniháttar blæðing	Margúll, lágþrýstingur	Sýndargúlpur (vascular pseudoaneurysm)
Meltingarfæri		Blæðing aftan skinu, blóðuppsala, blæðing í meltingarvegi, sortusaur, ógleði	Vélindablæðing, skinublæðing, margúll aftan skinu, uppköst
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti, blóðnasir, lungnablæðing	
Húð og undirhúð	Flekk-blæðing		Útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur			Verkur í nára
Áverkar og eitranir	Segamyndun í stoðneti kransæðar, þ.á m. banvæn tilvik, margúll á stungustað við æð, blæðing á stungustað við æð	Endurflæðisáverki (ekkert eða hægt endurflæði), mar	
Nýru og þvagfæri		Blóðmiga	

ACUITY rannsóknin (Sjúklingar með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI))

Eftirfarandi gögn um aukaverkanir eru byggð á klínískri rannsókn með bivalirúdín hjá 13.819 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm, 4.612 var slembiraðað á bivalirúdín eitt sér, 4.604 var slembiraðað á bivalirúdín og GP IIb/IIIa-hemil og 4.603 var slembiraðað á annað hvort ópáttað heparín eða enoxaparín og GP IIb/IIIa-hemil. Aukaverkanir voru tíðari hjá konum og sjúklingum eldri en 65 ára en hjá körlum eða yngri sjúklingum bæði í bivalirúdín og heparín samanburðarhópunum.

Um það bil 23,3% sjúklinga sem fengu bivalírúðín fundu fyrir a.m.k. einu meintilviki og 2,1% fengu aukaverkun af völdum lyfsins. Aukaverkanir af bivalídrúðíni eru flokkaðar eftir líffærum í töflu 2.

#### *Blóðflögur, blæðing og storknun*

Í ACUITY, var gögnum um blæðingar safnað aðskildum frá aukaverkunum.

Meiriháttar ACUITY blæðing var skilgreind sem eitt af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, aftan skinu, innan auga, blæðing á íkomustað sem krefst inngrips með geislun eða skurðaðgerð, margúll  $\geq 5$  cm í þvermál á stungustað, þéttni blóðrauða lækkuð um  $\geq 4$  g/dl án þekktrar blæðingar, þéttni blóðrauða lækkuð um  $\geq 3$  g/dl, vegna staðfestrar blæðingar, endurtekin aðgerð vegna blæðinga eða gjöf einhverra blóðþátta. Minniháttar blæðing var skilgreind sem allar blæðingar sem ekki féllu undir skilgreiningu meiriháttar blæðingar. Minniháttar blæðing var mjög algeng ( $\geq 1/10$ ) og meiriháttar blæðing var algeng ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ).

Tíðni meiriháttar blæðinga hjá sjúklingum sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er sýnd í töflu 8 og í töflu 10 er sýnd tíðnin hjá þeim sem fengu meðferð skv. rannsóknaráætlun (sjúklingar sem fengu klópidógrell og aspirín). Bæði meiriháttar og minniháttar blæðingar komu marktækt sjaldnar fyrir með bivalírúðíni einu sér en hjá samanburðarhópunum sem fengu heparín ásamt GP IIb/IIIa hemli og bivalírúðín ásamt GP IIb/IIIa hemli. Svipuð minnkun blæðinga kom fram hjá sjúklingum sem fluttir voru yfir á bivalírúðín af heparín-meðferðum (N=2.078).

Meiriháttar blæðing kom oftast fram á slíðurástungustað. Aðrir staðir þar sem blæðing kom ekki eins oft fram með blæðingatíðni meiri en 0,1% (sjaldgæfar) voru „aðrir“ stungustaðir, aftan skinu, í meltingarvegi, eyrum, nefi eða hálsi.

Greint var frá blóðflagnafæð hjá 10 sjúklingum sem fengu bivalírúðín og tóku þátt í ACUITY rannsókninni (0,1%). Meirihluti þessara sjúklinga fékk asetýlsalisýlsýru og klópidógrell samhliða og 6 af þessum 10 sjúklingum fengu einnig GP IIb/IIIa hemil. Dánartíðni meðal þessara sjúklinga var núll.

**Tafla 2. Aukaverkanir í ACUITY rannsókninni**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)
Blóð og eitlar			Hækkað INR, blóðflagnafæð, blóðleysi	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi, þ. á m. bráðaofnæmi og lost, þ. á m. banvæn tilvik	
Taugakerfi			Höfuðverkur	Blæðing innan höfuðkúpu
Eyru og völundarhús				Blæðing í eyrum
Hjarta				Hægsláttur, blæðing í gollurshúsi
Æðar	Minniháttar blæðing á hvaða stað sem er	Meiriháttar blæðing á hvaða stað sem er, þ. á m. banvæn tilvik; segamyndun, þ. á m. banvæn tilvik	Lágþrýstingur	Sýndargúlpur (vascular pseudoaneurysm)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir	Blæðing í koki, blóðhósti
Meltingarfæri			Blæðing í meltingarvegi, blæðing í tannholdi, ógleði, blæðing aftan skinu, sortusaur, uppköst	Blóðuppsala
Húð og undirhúð		Flekkblæðing		Ofsakláði, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur			Brjóstverkur, bakverkur, verkur í nára	
Nýru og þvaggfæri			Blóðmiga	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað við æð, margúll á stungustað við æð < 5 cm		Margúll á stungustað við æð > 5 cm	Verkur á stungustað

REPLACE-2 rannsóknin (Sjúklingar sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu)

Eftirfarandi gögn um aukaverkanir eru byggð á klínískri rannsókn bivalirúðins hjá 6.000 sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu og var helmingi þeirra gefið bivalirúðin (REPLACE-2). Aukaverkanir voru tíðari hjá konum og sjúklingum eldri en 65 ára en hjá körlum eða yngri sjúklingum bæði í bivalirúðin og heparín samanburðarhópunum.

Um það bil 30% sjúklinga sem fengu bivalirúðin urðu fyrir að minnsta kosti einu meintilviki og 3% fundu fyrir aukaverkun vegna lyfsins. Aukaverkanir af bivalirúðini eru flokkaðar eftir líffærum í töflu 3.

### *Blóðflögur, blæðing og storknun*

Í REPLACE-2 var gögnum um blæðingar safnað aðskilið frá meintilvikum. Tíðni meiriháttar blæðinga hjá sjúklingum sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er sýnd í töflu 8.

Meiriháttar blæðing var skilgreind sem tilvik einhvers af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan skinu, blóðtap sem leiðir til gjafar að minnsta kosti tveggja eininga af blóði eða rauðkornaþykkni, eða blæðing sem leiðir til lækkunar blóðrauða um meira en 3 g/dl, eða lækkun blóðrauða um meira en 4 g/dl (eða 12% blóðkornaskil) án þess að blæðingarstaður finnist. Minniháttar blæðing var skilgreind sem sérhvert atvik blæðingar sem ekki uppfyllti skilyrði meiriháttar blæðingar. Minniháttar blæðing var mjög algeng ( $\geq 1/10$ ) og meiriháttar blæðing var algeng ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ).

Bæði minniháttar og meiriháttar blæðingar komu greinilega sjaldnar fyrir með bivalirúdíni en hjá samanburðarhópnum sem fékk heparín ásamt GP IIB/IIIa hemlum. Meiriháttar blæðing varð oftast við slíðurástungustað. Aðrir blæðingarstaðir sem sjaldnar sáust, með meiri en 0,1% (sjaldgæfir) tíðni blæðingar, voru „annar“ ástungustaður, aftan skinu, meltingarfæri, eyra, nef eða háls.

Í REPLACE-2 kom blóðflagnafæð fram hjá 20 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bivalirúdíni (0,7%). Meirihluti þessara sjúklinga fékk aspirín og klópidógrél samtímis og 10 af 20 sjúklingum fengu jafnframt GP IIB/IIIa hemil. Dánartíðni meðal þessara sjúklinga var engin.

**Tafla 3. Aukaverkanir sem komu fram í klínískri rannsókn REPLACE-2**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi, þ. á m. bráðaofnæmi og lost, þ. á m. banvæn tilvik	
Taugakerfi			Höfuðverkur	Blæðing innan höfuðkúpu
Eyru og völundarhús				Blæðing í eyrum
Hjarta			Hjartaöng, blæðing í gollurshúsi, sleglahraðsláttur, hægláttur	
Æðar	Minniháttar blæðing á hvaða stað sem er	Meiriháttar blæðing á hvaða stað serm er, þ. á m. banvæn tilvik; segamyndun, þ. á m. banvæn tilvik	Lágþrýstingur, æðakvilli, æðabreyting	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir, blæðing í koki, mæði, blóðhósti	
Meltingarfæri			Ógleði, blæðing í tannholdi, uppköst, blæðing aftan skinu, blæðing í meltingarvegi	
Húð og undirhúð			Útbrot, ofsakláði	
Stoðkerfi og stoðvefur			Bakverkur	
Nýru og þvaggfæri			Blóðmiga	
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið			Blæðing á stungustað við æð, verkur á stungustað, brjóstverkur, blæðing á stungustað	

#### 4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun þar sem allt að 10 sinnum ráðlagðir skammtar hafa verið notaðir í klínískri rannsókn. Einnig hefur verið greint frá notkun stakra skammta allt að 7,5 mg/kg. Blæðingar hefur verið getið í sumum tilkynningum um ofskömmun.

Komi til ofskömmunar skal hætta tafarlaust meðferð með bivalirúdíni og gæta náið að merkjum um blæðingar hjá sjúklingnum.

Komi til meiriháttar blæðingar skal strax hætta bivalirúdín-meðferð. Ekkert þekkt móteitur er til gegn bivalirúdíni, þó er hægt að fjarlægja bivalirúdín með skilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Trombín hemlar með beina verkun, ATC flokkur: B01AE06.

Angiox inniheldur bivalirúdín, beinan og sértækan trombínhemil sem binst bæði við hvatastaðinn og anjón-bindistað utan hvatastaðar trombíns bæði í vökvafasa og storkubundið.

Trombín er lykilþáttur í segamynduninni, klýfur fibrínógen í fibrín-einliður og virkjar þátt XIII til XIIIa, sem gerir fibríni kleift að mynda samgilda víxlbundna byggingu sem gerir blóðsegann stöðugan. Trombín virkjar líka þætti V og VIII, sem ýtir undir frekari myndun trombíns, með því að virkja blóðflögur, örva þyrpingu og losun kyrnis. Bivalirúdín vinnur gegn sérhverjum þessum áhrifum trombíns.

Bindingu bivalirúdíns við trombín, og þar með virkni þess, er hægt að snúa við þegar trombín klýfur hægt Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> bindingu bivalirúdínsins, en það leiðir af sér endurvirkjun trombínvirkni. Þannig verkar bivalirúdín í fyrstu sem samkeppnislaus hemill trombíns, en breytist þegar frá líður í samkeppnishemil sem leyfir trombínsameindum sem voru heft í fyrstu að verka með öðrum blóðstorkunar-ensímhvarfefnum og blóðstorkun ef þarf.

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að bivalirúdín heftir bæði leysanlegt (frítt) og storkubundið trombín. Bivalirúdín er áfram virkt og hlutleysist ekki af efnum sem losna úr blóðflögum.

Rannsóknir *in vitro* hafa einnig sýnt að bivalirúdín lengir virkjaðan tromboplastíntíma (aPTT), trombín-tíma (TT) og prótrombín-tíma (PT) í eðlilegum plasma í mönnum í hlutfalli við þéttni og að bivalirúdín veldur ekki viðbrögðum blóðflagnakekkjunnar gegn sermi úr sjúklingum sem hafa fengið blóðflagnafæð af völdum heparíns/segamyndunarheilkenni (HIT/HITTS).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum hefur bivalirúdín segavarnarvirkni háð skammti og styrk eins og kemur fram í lengri ACT, aPTT, PT, INR og TT. Bivalirúdín sem gefið er í bláæð hefur mælanleg segavarnarhrif innan nokkurra mínútna.

Lyfhrif bivalirúdíns er hægt að meta með því að gera storkupróf, þar með talið ACT. ACT-gildið er tengt skammti og þéttni bivalirúdíns í plasma. Gögn frá 366 sjúklingum benda til þess að samtímis meðferð með GP IIb/IIIa-hemlum hefur ekki áhrif á ACT.

Í klínískum rannsóknum hefur bivalirúdín gefið viðunandi segavörn í kransæðaaðgerðum með þræðingu.

#### HORIZONS rannsókn (Sjúklingar með hjartadrep með ST hækkun (STEMI) sem gangast undir bráða kransæðaaðgerð með þræðingu)

HORIZONS rannsóknin var framsýn, tvíarma, einblind, slembiröðuð fjölsetra rannsókn til þess að staðfesta öryggi og verkun bivalirúdíns hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) sem fóru í bráða (primary) kransæðaaðgerð með þræðingu þar sem ígrætt var stoðnet, annað hvort hæglosandi paclitaxel-húðað stoðnet (TAXUS™) eða að öðru leyti eins óhúðað, bert málmstoðnet (Express2™). Alls 3.602 sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort bivalirúdín (1.800 sjúklingar) eða óþáttað heparín og GP IIb/IIIa hemil (1.802 sjúklingar). Allir sjúklingar fengu aspirín og klópidógrel og tvisvar sinnum fleiri sjúklingar (u.þ.b. 64%) fengu 600mg hleðsluskammt af klópidógrel í 300mg hleðsluskammt af klópidógrel. Um það bil 66% af sjúklingum voru formeðhöndlaðir með óþáttaðu heparíni.

Skammturinn af bivalirúdíni sem notaður var í HORIZONS var sá sami og sá sem notaður var í REPLACE-2 rannsókninni (0,75 mg/kg gefin með stökum hleðsluskammti í bláæð, fylgt eftir með 1,75 mg/kg líkamspygndar/klst. innrennsli). Alls 92,9% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru fóru í bráða kransæðaaðgerð með þræðingu sem fyrstu meðferð.

Greining og niðurstöður úr HORIZONS rannsókninni eftir 30 daga fyrir þýðið sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) eru sýndar í töflu 4. Niðurstöður eftir 1 ár samræmdust niðurstöðunum eftir 30 daga.

Blæðingaskilgreiningar og niðurstöður úr HORIZONS rannsókninni eru sýndar í töflu 8.

**Tafla 4. Niðurstöður úr HORIZONS rannsókninni eftir 30 daga (þýðið sem ætlunin var að meðhöndla, ITT)**

Endapunktur	Bivalirúdín (%)	Óþáttað heparín + GP IIb/IIIa hemill (%)	Hlutfallsleg áhætta [95% CI]	p-gildi*
	N = 1.800	N = 1.802		
<b>Samsett eftir 30 daga</b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Meiriháttar blæðing <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Blóðþurrðarþættir</b>				
Dauði af öllum orsökum	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Endurtekið hjartadrep	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Bráð aðgerð á æð þar sem blóðþurrðar gætir	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Heilablóðfall	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

\*P-gildi betri útkomu. <sup>1</sup> Meiriháttar aukaverkanir sem tengjast hjarta/blóðþurrð (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events, MACE) voru skilgreindar sem tilvik einhvers af eftirfarandi: dauði, endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða bráð aðgerð á æð þar sem blóðþurrðar gætir. <sup>2</sup> Meiriháttar blæðing var skilgreind eftir ACUITY blæðingaskilgreiningunum.

ACUITY rannsókn (Sjúklingar með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar (UA/NSTEMI))

ACUITY rannsóknin var framvirk, slembiröðuð, opin rannsókn á bivalirúdíni með eða án GP IIb/IIIa hemils (armar annars vegar B og hins vegar C) samanborið við óþáttað heparín eða enoxaparín með GP IIb/IIIa-hemli (armur A) hjá 13.819 sjúklingum í áhættuhópi að fá bráðan kransæðasjúkdóm.

Í örmum B og C í ACUITY rannsókninni var ráðlagður skammtur af bivalirúdíni í upphafi eftir slembiröðun 0,1 mg/kg stakur skammtur í bláæð, fylgt eftir með samfelldu innrennsli 0,25 mg/kg/klst. í bláæð meðan á æðamyndatöku stendur eða samkvæmt klínískum þörfum.

Sjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu var gefinn 0,5 mg/kg viðbótarskammtur af bivalirúdíni með inndælingu í bláæð og innrennsli aukið í 1,75 mg/kg/klst.

Í armi A í ACUITY rannsókninni var óþáttað heparín eða enoxaparín gefið samkvæmt viðeigandi viðmiðunarreglum við meðhöndlun bráðs kransæðasjúkdóms hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng og hjartadrep án ST-hækkunar. Sjúklingum í örmum A og B var einnig slembiraðað til að fá GP IIb/IIIa hemil annað hvort strax við slembiröðun (fyrir æðamyndatöku) eða um leið þræðingin var gerð. Alls fengu 356 sjúklingar (7,7%) sem var slembiraðað í arm C einnig GP IIb/IIIa hemil.

Sjúklingum í ACUITY rannsókninni með einkenni er bentu til verulegrar áhættu sem krafðist æðamyndatöku innan 72 klst. var dreift jafnt á milli meðferðarmanna þriggja. U.þ.b. 77% sjúklinganna

höfðu endurtekna blóðþurrð, u.þ.b. 70% höfðu breytingar á hjartalínuriti eða hækkuð mæligildi tengd starfsemi hjartans (cardiac biomarkers), u.þ.b. 28% voru með sykursýki og u.þ.b. 99% sjúklinga gengust undir æðamyndatöku innan 72 klst.

Eftir mat á æðamyndum voru sjúklingar flokkaðir ýmist í lyfjameðferð (33%), kransæðaaðgerð með þræðingu (56%) eða kransæðahjáveituaðgerð (11%). Viðbótarmeðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum sem notuð var í rannsókninni fól í sér aspirín og klópidógrel.

Frumgreining og niðurstöður AUCITY eftir 30 daga og 1 ár fyrir allt þýðið (ITT) og sjúklinga sem fengu aspirín og klópidógrel samkvæmt rannsóknaráætlun (fyrir æðamyndatöku eða þræðingu) eru sýndar í töflum 5 og 6.

**Tafla 5. AUCITY rannsókn: Mismunur á áhættu fyrir samsettan endapunktur blóðþurrðar og þætti hennar eftir 30 daga og 1 ár hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT).**

	Allt þýðið (ITT)				
	Armur A ópáttað heparín/enox + GPIIb/IIIa hemill (N=4603) %	Armur B bival +GPIIb/III a hemill (N=4604) %	B - A Mismunur áhættu (95% CI)	Armur C bival eitt sér (N=4612) %	C - A Mismunur áhættu (95% CI)
<b>30 dagar</b>					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Dauði	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Hjartadrep	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (0,51, 0,72)
<b>1 ár</b>					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Dauði	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Hjartadrep	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

**Tafla 6. ACUITY rannsókn: Mismunur á áhættu fyrir samsetta endapunkt blóðþurrðar og þætti hennar eftir 30 daga og 1 ár hjá sjúklingum sem fengu aspirín og klópidógrél samkvæmt rannsóknaráætlun\*.**

	Sjúklingar sem fengu aspirín & klópidógrél samkvæmt rannsóknaráætlun				
	Armur A ópáttað heparín/enox + GPIIb/IIIa hemill (N=2842) %	Armur B bival +GPIIb/III a hemill (N=2924) %	B - A Mismunur áhættu (95% CI)	Armur C bival eitt sér (N=2911) %	C - A Mismunur áhættu (95% CI)
<b>30 dagar</b>					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Dauði	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Hjartadrep	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	0,08 (-1,18, 1,02)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (1,20, 0,39)
<b>1 ár</b>					
Blóðþurrð af ýmsum ástæðum	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Dauði	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Hjartadrep	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Bráð kransæðaaðgerð vegna blóðþurrðar	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

\*klópidógrél fyrir ædamyndatöku eða fyrir þræðingu

Tíðni meiriháttar blæðinga að degi 30, bæði samkvæmt ACUITY og TIMI skilgreiningum, fyrir þýðið sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er sýnd í töflu 8. Tíðni blæðingatilvika að degi 30, bæði samkvæmt ACUITY og TIMI skilgreiningum, fyrir þýðið sem fékk meðferð skv. rannsóknaráætlun er sýnd í töflu 9. Kostir bivalirúdíns fram yfir ópáttað heparín/enoxaparín ásamt GP IIb/IIIa hemli hvað varðar blæðingatilvik komu aðeins fram í arminum sem fékk bivalirúdín eitt sér.

#### REPLACE-2 rannsóknin (sjúklingar sem fóru í kransæðaaðgerð með þræðingu)

Þrjátíu daga niðurstöður með fjórþættan og þríþættan endapunkt í tvíblindri slembiúrtaksrannsókn á rúmlega 6.000 sjúklingum sem fóru í kransæðaaðgerð framkvæmda í þræðingu (REPLACE-2) eru sýndar í töflu 7. Blæðingaskilgreiningar og niðurstöður úr REPLACE-2 rannsókninni eru sýndar í töflu 8.

**Tafla 7. Niðurstöður úr REPLACE-2 rannsókninni: Endapunktur eftir 30 daga (þýðið sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) og þýðið sem fékk meðferð samkvæmt meðferðaráætlun)**

Endapunktur	Þeir sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)		Þeir sem fengu meðferð skv. rannsóknaráætlun	
	bivalirúdín (N=2.994) %	heparín + GP IIb/IIIa hemill (N=3.008) %	bivalirúdín (N=2.902) %	heparín + GP IIb/IIIa hemill (N=2.882) %
Fjórþættur endapunktur	9,2	10,0	9,2	10,0
Þrjúþættur endapunktur*	7,6	7,1	7,8	7,1
Þættir:				
Dauði	0,2	0,4	0,2	0,4
Hjartadrep	7,0	6,2	7,1	6,4
Meiriháttar blæðing** (ekki skilgreind með TIMI skilmerkjum - sjá kafla 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Bráð kransæðaáðgerð	1,2	1,4	1,2	1,3

\* ekki meðtalinn þátturinn meiriháttar blæðing. \*\*p<0,001

**Tafla 8. Tíðni meiriháttar blæðinga í klínískum rannsóknum á endapunktum bivalirúðins eftir 30 daga hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)**

	Bivalirúdín (%)			Bival + GP IIb/IIIa hemill (%)	Óþáttað heparín/enox <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa hemill (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2.994	N = 4.612	N = 1.800		N = 3.008	N = 4.603	N = 1.802
<b>Meiriháttar blæðing skv. rannsóknaráætlun</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Meiriháttar blæðing skv. TIMI (án kransæða-hjáveitu-áðgerðar)</b>	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoxaparín var einungis notað sem samanburðarlyf í ACUITY.

**Tafla 9. ACUITY rannsókn: Blæðingar að degi 30 hjá sjúklingum sem fengu aspirín og klópidógrél samkvæmt rannsóknaráætlun\*.**

	<b>Óþáttað heparín/enox + GP IIb/IIIa hemill (N=2.842) %</b>	<b>Bival + GP IIb/IIIa hemill (N=2.924) %</b>	<b>Bival eitt sér (N=2.911) %</b>
ACUITY meiriháttar blæðing	5,9	5,4	3,1
TIMI meiriháttar blæðing	1,9	1,9	0,8

\*klópidógrél fyrir æðamyndatöku eða fyrir kransæðaaðgerð með þræðingu

### **Blæðingaskilgreiningar**

Meiriháttar blæðing í REPLACE-2 var skilgreind sem tilvik einhvers af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan skínu, blóðtap sem leiðir til gjafar að minnsta kosti tveggja eininga af blóði eða rauðkornaþykkni, eða blæðing sem leiðir til lækkunar blóðrauða um meira en 3 g/dl, eða lækkun blóðrauða um meira en 4 g/dl (eða 12% blóðkornaskil) án þess að blæðingarstaður finnist.

ACUITY meiriháttar blæðing var skilgreind sem eitt af eftirfarandi: blæðing innan höfuðkúpu, aftan skínu, innan auga, blæðing á íkomustað sem krefst inngrips með geislun eða skurðaðgerð, margúll  $\geq 5$  cm í þvermál á stungustað, þéttni blóðrauða lækkuð um  $\geq 4$  g/dl án þess að uppruni blæðingar sé þekktur, þéttni blóðrauða lækkuð um  $\geq 3$  g/dl, vegna blæðingar af þekktum uppruna, endurtekin aðgerð vegna blæðinga, inngjöf einhverra blóðþátta.

Meiriháttar blæðing í HORIZONS rannsókninni var einnig skilgreind á grundvelli ACUITY skilgreininga. TIMI meiriháttar blæðing var skilgreind sem blæðing innan höfuðkúpu eða þéttni blóðrauða lækkuð um  $\geq 5$  g/dl.

Blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) og blóðflagnafæð-segamyndunarheilkenni (HIT/HITTS) af völdum heparíns.

Klínískar rannsóknir hjá fáum sjúklingum hefur gefið takmarkaðar upplýsingar um notkun Angiox hjá sjúklingum með HIT/HITTS.

## **5.2 Lyfjahlvörf**

Lyfjahlvörf bivalirúdins hafa verið metin og eru línuleg hjá sjúklingum sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu og hjá sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm.

Frásög: Aðgengi bivalirúdins við gjöf í bláæð er algert og hratt. Meðalþéttni bivalirúdins við stöðugt ástand eftir samfellda gjöf í bláæð með 2,5 mg/kg/klst. er 12,4 µg/ml.

Dreifing: Bivalirúdín dreifist hratt á milli plasma og millifrumuvökva. Dreifingarrúmmál við stöðugt ástand er 0,1 l/kg. Bivalirúdín binst ekki plasmapróteinum (öðrum en trombíni) eða rauðum blóðkornum.

Umbrot: Sem peptíð er gert ráð fyrir að bivalirúdín gangi í gegnum umbrotaferli í átt að amínósýrum sem mynda það, en það leiðir síðan til endurupptöku líkamans á amínósýrunum. Bivalirúdín er efnabreytt með prótínkljúfum, þar með talið trombíni. Fyrsta umbrotsefnið úr sundrun Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> tengisins í enda N-keðjunnar af völdum trombíns er ekki virkt vegna þess að það hefur misst tilhneigingu til að sameinast virkum hvatastað trombíns. Um 20% bivalirúdins skilst óbreytt út með þvagi.

**Brotthvarf:** Samband milli þéttni og tíma eftir gjöf í bláæð skýrist vel með tveggja hólfa líkani. Brotthvarf fylgir fyrsta stigs ferli með lokahelmingunartíma  $25 \pm 12$  mínútur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Samsvarandi úthreinsun er um  $3,4 \pm 0,5$  ml/mín/kg.

**Lifrabílan:** Lyfjahvörf bivalirúdíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með lifrabílan en ekki er gert ráð fyrir að þau breytist vegna þess að bivalirúdín umbrotnar ekki með lifrarensímum svo sem cýtókróm P-450 samsætuensímum.

**Nýrnabilun:** Úthreinsun bivalirúdíns minnkar með gauklasíunarhraða (GFR). Úthreinsun bivalirúdíns er svipuð hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og hjá þeim sem eru með væga nýrnatruflun. Úthreinsun minnkar u.þ.b. um 20% hjá sjúklingum með væga til alvarlega nýrnabilun og um 80% hjá sjúklingum sem háðir eru skilun (tafla 10).

**Tafla 10. Lyfjahvarfafraeðilegar breytur fyrir bivalirúdín hjá sjúklingum með eðlilega og skerta nýrnastarfsemi.**

Nýrnastarfsemi (GFR)	Úthreinsun (ml/mín./kg)	Helmingunartími (mínútur)
Eðlileg nýrnastarfsemi ( $\geq 90$ ml/mín.)	3,4	25
Væg nýrnabilun (60-89 ml/mín.)	3,4	22
Miðlungs nýrnabilun (30-59 ml/mín.)	2,7	34
Alvarleg nýrnabilun (10-29 ml/mín.)	2,8	57
Sjúklingar sem háðir eru skilun (ekki í skilun)	1,0	3,5 klst.

Hjá sjúklingum með nýrnabilun skal fylgjast með storkubreytum svo sem ACT á meðan á meðferð með Angiox stendur.

**Aldraðir:** Lyfjahvörf hafa verið metin hjá öldruðum sjúklingum við rannsókn á lyfjahvörfum í lifur. Aðlögun skammta hjá þessum aldurshópi ætti að vera á grundvelli nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.2.

**Kyn:** Kyn hefur engin áhrif á lyfjahvörf bivalirúdíns.

**Þyngd:** Skammtur bivalirúdíns er lagaður að líkamsþyngd í mg/kg.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun.

Eiturhrif hjá dýrum við endurtekna eða stöðuga notkun (1 dagur til 4 vikur við skammta allt að 10 sinnum klíniska plasmáþéttni við jafnvægi) voru aðeins vegna aukinna lyfjaáhrifa. Samanburður á rannsóknum með staka og endurtekna skammta sýndu að eiturhrif voru aðallega tengd lengd notkunartíma. Allar óæskilegar verkanir, beinar og óbeinar, af völdum óhóflegrar lyfjavirkni gengu til baka. Ekki sáust neinar óæskilegar verkanir af völdum langvarandi lífeðlisfræðilegs álags vegna ójafnvægis í storknun eftir stutta notkun sem eru sambærileg við það sem sést við klíniska notkun, jafnvel með mikið stærri skömmtum.

Bivalirúdín er ætlað til gjafar í skemmri tíma og því eru ekki til neinar upplýsingar um möguleg krabbameinsvaldandi áhrif til langs tíma. Hins vegar hafði bivalirúdín ekki stökubreytinga- eða litningabrenglandi áhrif í hefðbundnum rannsóknum á þeim.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Mannítól  
Natriumhýdroxíð lausn (til að jafna pH-gildi).

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Eftirfarandi lyf skal ekki gefa í sömu slöngu í bláæð og bivalirúdín þar sem þau valda gruggi, myndun öragna eða miklum útfellingum; alteplas, amíodarón, HCl, amfóterísín B, klórprómasín HCl, díazepam, próklórperasín edisýlat, reteplas, streptókínas og vancomýsín HCl.

Eftirfarandi sex lyf eru ósamrýmanleg bivalirúðíni í ákveðnum styrkleikum. Í töflu 11 er yfirlit yfir þá styrkleika þessara lyfja sem eru samrýmanlegir og ósamrýmanlegir bivalirúðíni. Lyf sem eru ósamrýmanleg bivalirúðíni í hærri styrkleikum eru: dóbútamín hýdróklóríð, famótídín, halóperídól laktat, labetalól hýdróklóríð, lórazepam og prómetazín HCl.

Tafla 11. Lyf sem eru ósamrýmanleg bivalirúðíni ákveðnum skammti/þéttni.

Lyf sem eru ósamrýmanleg í ákveðnum styrkleikum	Samrýmanlegur styrkleiki	Ósamrýmanlegur styrkleiki
Dóbútamín HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famótídín	2 mg/ml	10 mg/ml
Halóperídól laktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalól HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lórazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prómetazín HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

### 6.3 Geymsluþol

4 ár

Uppleyst lyf: Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki við notkun er allt að einn sólarhringur við 2 - 8 °C.

Þynnt lausn: Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki við notkun er allt að einn sólarhringur við 25 °C.

Í örverufræðilegu tilliti ætti að nota lyfið strax, geymslutími og skilyrði fyrir notkun eru á ábyrgð notanda og ættu að öllu jöfnu ekki að vera lengri en einn sólarhringur við 2-8 °C nema upplausn/þynning hafi verið gerð við öruggar og viðurkenndar smitgátaraðstæður.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Frostþurrkað duft: Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Uppleyst lyf: Geymið í kæli (2-8°C). Má ekki frjósa.

Þynnt lausn: Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Angiox er afhent sem frostþurrkað duft í 10 ml einnota hettuglösum úr gleri (tegund 1) lokað með bútýl gúmmítappa og innsiglað með upp Brettu álinnsigli.

Angiox fæst í pakkningum með 2 og tíu hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Leiðbeiningar um undirbúning

Nota skal smitgátaraðferðir við undirbúning og gjöf Angiox.

Bætið 5 ml af sæfðu vatni til sprautunar við eitt hettuglas af Angiox og þyrlið varlega þar til uppleyst og lausnin er tær.

Takið 5 ml úr hettuglasinu og þynnið frekar þar til fæst 50 ml heildarmagn af glúkósalausn til sprautunar 5%, eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til sprautunar til að fá lokastyrk bivalírúdíns 5 mg/ml.

Skóða skal uppleystu/þynntu lausnina til að gæta að ögnum og litabreytingum.

Lausnir sem innihalda agnir á ekki að nota.

Uppleysta/þynnta lausnin á að vera tær til lítilla skýjuð, litlaus til lítilla gul lausn.

Ónotuðu lyfi og úrgangi skal farga samkvæmt gildandi reglum á hverjum stað.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/04/289/001-002/IS

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

20. september 2004/20. september 2009

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

11/2009

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)  
<http://www.emea.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

## A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Þýskalandi

## B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA BIRGÐAHALD OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **SKILYRÐI OG TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

*Áhættustjórnunaráætlun*

MLH skuldbindur sig til að framkvæma rannsóknir og framfylgja viðbótaráætlun um lyfjagát samkvæmt lyfjagátaráætlun, eins og fallist er á í 8. útgáfu áhættustjórnunaráætlunarinnar sem kynnt er í Module 1.8.2 í markaðsleyfinu og síðari uppfærslum áhættustjórnunaráætlunarinnar sem Sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) hefur samþykkt.

Leggja skal inn uppfærða áhættustjórnunaráætlun í samræmi við leiðbeiningar Sérfræðinefndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) um áhættustjórnunarkerfi fyrir lyf sem ætluð eru mönnum á sama tíma og næstu samantekt á öryggi lyfsins (PSUR).

Auk þess á að leggja inn uppfærða áhættustjórnunaráætlun:

- Þegar nýjar upplýsingar koma fram sem geta haft áhrif á núverandi skilgreiningar varðandi öryggi, lyfjagátaráætlun eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægum áfanga (varðandi lyfjagát eða lágmarkun áhættu) er náð.
- Samkvæmt beiðni EMEA.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (pakkning með 2 hettuglösum).

### 1. HEITI LYFS

Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn bivalirúdín

### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 250 mg af bivalirúdíni.  
Eftir blöndun inniheldur 1 ml 50 mg af bivalirúdíni.  
Eftir þynningu inniheldur 1 ml 5 mg af bivalirúdíni.

### 3. HJÁLPAFENI

Mannitól, natríumhýdroxíð 2 %.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn  
2 hettuglös

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Frostþurrkað duft. Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

Uppléyst lyf. Geymið í kæli (2 – 8°C). Má ekki frjósa.

Þynnt lausn. Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal lausn sem ekki er notuð.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/289/002/IS

**13. LOTUNÚMER**

Lot {númer}

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**YTRI ASKJA (pakkning með 10 hettuglösum).**

### 1. HEITI LYFS

Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn bivalirúdín

### 2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 250 mg af bivalirúdíni.  
Eftir blöndun inniheldur 1 ml 50 mg af bivalirúdíni.  
Eftir þynningu inniheldur 1 ml 5 mg af bivalirúdíni.

### 3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, natríumhýdroxíð 2%.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn  
10 hettuglös

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Frostþurrkað duft. Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

Uppléyst lyf. Geymið í kæli (2 – 8°C). Má ekki frjósa.

Þynnt lausn. Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal lausn sem ekki er notuð.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/289/001/IS

**13. LOTUNÚMER**

Lot {númer}

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKUMOLEIÐ(IR)**

Angiox 250 mg stofn fyrir innrennslis- eða stungulyfsþykkni, lausn bivalirúdín  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

**4. LOTUNÚMER**

Lot {númer}

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

250 mg

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

**FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS**  
**Angiox 250 mg stofn fyrir innrennsli- og stungulyfsþykki, lausn**  
bivalirúdín

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

**Í fylgiseðlinum:**

1. Hvað er Angiox og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Angiox
3. Hvernig á að nota Angiox
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Angiox
6. Aðrar upplýsingar

## **1. HVAÐ ER ANGIOX OG VIÐ HVERJU ER ÞAÐ NOTAÐ**

Angiox inniheldur efni sem nefnist bivalirúdín, sem er andtrombínlyf. Andtrombínlyf eru lyf sem hindra myndun blóðsega (segamyndun).

Angiox er notað hjá sjúklingum:

- með brjóstverki vegna hjartasjúkdóms (bráðs kransæðasjúkdóms)
- sem fara í aðgerð vegna stíflu í æðum (æðaútvíkkun eða kransæðaaðgerð með þræðingu).

## **2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA ANGIOX**

**Ekki má nota Angiox**

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir bivalirúðíni eða einhverju öðru innihaldsefni Angiox (sjá lista yfir þessi efni í kafla 6) eða hírrúðínefnum.
- Ef þú ert með, eða hefur nýlega haft blæðingu frá maga, görnum, þvagblöðru eða öðrum líffærum til dæmis ef þú hefur séð óeðlilegt blóð í hægðum eða þvagi (nema vegna tíðablæðinga).
- Ef þú hefur átt í erfiðleikum með blóðstorknun eða haft of fáar blóðflögur.
- Ef þú ert meðalvarlegan háþrýsting (háan blóðþrýsting).
- Ef þú ert með hjartapelsbólgu.
- Ef þú ert með alvarlega nýrnabilun eða ef þú þarft skilun.

Leitið ráða hjá læknum ef þið eruð ekki viss.

**Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Angiox**

- Ef blæðing kemur upp (ef þetta gerist er meðferð með Angiox stöðvuð). Allan meðferðartímann mun læknirinn fylgjast með einkennum um blæðingu hjá þér.
- Ef þú hefur áður fengið meðferð með svipuðum lyfjum og Angiox (t.d. lepirúðíni).
- Fyrir inndælingu eða innrennsli mun læknirinn segja þér frá einkennum ofnæmisviðbragða. Slík viðbrögð eru mjög sjaldgæf (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 10.000).
- Ef þú ert í geislameðferð á æðarnar sem sjá hjartanu fyrir blóði (innri geislun með beta- eða gammageislum).

- Ef þú ert barn (yngri en 18 ára), því þá hæfir þetta lyf þér ekki.

### Taka annarra lyfja

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita

- um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.
- ef þú tekur blóðþynningarlyf (segavarnarlyf eins og warfarín) eða lyf er hindra blóðstorknun.

Vegna þess að þessi lyf gætu aukið hættuna á aukaverkunum svo sem blæðingu ef þau eru gefin á sama tíma og Angiox.

### Meðganga og brjóstgjöf

Þú **verður** að láta lækninn vita ef:

- þú ert þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- þú ætlar að verða þunguð
- ert með barn á brjósti

Angiox á ekki að nota á meðgöngu, nema það sé greinilega nauðsynlegt. Læknirinn mun ákveða hvort þessi meðferð henti þér.

Ef þú ert með barn á brjósti mun læknirinn ákveða hvort nota skuli Angiox.

### Akstur og notkun véla

Engar rannsóknir á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla hafa verið gerðar, en vitað er að áhrif þessa lyfs eru skammvinn. Angiox er aðeins gefið sjúklingum á sjúkrahúsi. Það er því ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

## 3. HVERNIG Á AÐ NOTA ANGIOX

Læknir mun fylgjast með meðferð þinni með Angiox. Læknirinn mun ákveða hve mikið af Angiox þú færð og blanda lyfið.

Angiox er til inndælingar, fylgt eftir með innrennsli (dreypi) í æð (aldrei í vöðva). Læknir með reynslu í meðferð hjartasjúklinga hefur umsjón með gjöf þess.

Skammturinn sem gefinn er ræðst af þyngd þinni og þeirri tegund meðferðar sem þú ert að fá.

### Skammtar

Ráðlagður **upphafsskammtur hjá sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm er:**

- **0,1 mg/kg** líkamsþyngdar með inndælingu, fylgt eftir með innrennsli (dreypi) með **0,25 mg/kg** líkamsþyngdar á klst.

Ef þú þarft í **framhaldi af þessu** að gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er skammturinn hækkaður í:

- **0,5 mg/kg** líkamsþyngdar með inndælingu, fylgt eftir með innrennsli með **1,75 mg/kg** líkamsþyngdar á klst.
- Þegar þessari meðferð er lokið má innrennslið fara aftur í **0,25 mg/kg** líkamsþyngdar á klst.

Þurfir þú að fara í kransæðahjáveituaðgerð verður annað hvort meðferðin með bivalirúdíni stöðvuð einni klst. fyrir aðgerð eða aukaskammtur sem samsvarar **0,5 mg/kg** líkamsþyngdar gefinn með inndælingu sem fylgt er eftir með innrennsli með **1,75 mg/kg** líkamsþyngdar á klst.

Ráðlagður skammtur hjá sjúklingum sem byrja á að gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er:

- **0,75 mg/kg** líkamsþyngdar með inndælingu, fylgt strax eftir með innrennsli með **1,75 mg/kg** líkamsþyngdar á klst. (Innrennslið getur haldið áfram í allt að 4 klst.).

Ef þú ert með væg nýrnvandamál gæti þurft að lækka Angiox skammtinn.

Læknirinn mun ákveða hve lengi þú þarft að fá meðferð.

**Ef þú færð stærri skammt af lyfinu en mælt er fyrir um**

Læknirinn mun ákveða meðferð þína, þ. á m. stöðva gjöf lyfsins og hafa eftirlit með einkennum um aukaverkanir.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Angiox valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir kunna að koma fram með tiltekinni tíðni, sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- mjög algengar: hafa áhrif á fleiri en 1 notanda af hverjum 10
- algengar: hafa áhrif á 1 til 10 notendur af hverjum 100
- sjaldgæfar: hafa áhrif á 1 til 10 notendur af hverjum 1.000
- mjög sjaldgæfar: hafa áhrif á 1 til 10 notendur af hverjum 10.000
- koma örsjaldan fyrir: hafa áhrif á færri en 1 notanda af hverjum 10.000
- tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Ef fram koma aukaverkanir geta þær þarfnast athugunar læknis.

Algengasta mikilvæga aukaverkunin við meðferð með Angiox, er blæðing sem gæti komið fram hvar sem er í líkamanum. Hún getur orðið alvarleg og **mjög sjaldan** banvæn. Blæðing er líklegri þegar Angiox er notað samtímis öðrum blóðþynningar- eða andtrombínlyfjum (sjá kafla 2 „Taka annarra lyfja“).

Ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum sem geta verið alvarlegar:

- **meðan þú ert inni á sjúkrahúsinu: láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita strax -**
- **eftir að þú ert farin/n af sjúkrahúsinu: farðu strax á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss**
- **Blæðing – mjög algeng** aukaverkun. Getur leitt til fylgikvilla svo sem blóðleysis (fá blóðkorn) eða margúls (mar).
- **Ofnæmisviðbrögð**, svo sem ofsakláði, kláði um allan líkamann, þyngsli fyrir brjósti. Þetta eru **sjaldgæf** viðbrögð sem geta verið alvarleg eða jafnvel banvæn.
- **Blóðsegamyndun** (blóðtappar) er **algeng** aukaverkun **sem** getur valdið alvarlegum eða banvænum fylgikvillum s.s. hjartaáfalli.
- **Blæðingar og mar á stungustað** (eftir kransæðaaðgerð með þræðingu) sem geta valdið sársauka. Þessar aukaverkanir eru **algengar**.

Ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum (sem e.t.v. eru ekki eins alvarlegar):

- **meðan þú ert inni á sjúkrahúsinu: láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita strax**
- **eftir að þú ert farin/n af sjúkrahúsinu: farðu strax á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss**

Sjaldgæfar aukaverkanir:

- **verulegt** mar (sem getur verið vegna fækkunar blóðflagna í blóði hjá þér. Þetta getur komið í veg fyrir að blóðið storkni eins og það ætti að gera)
- höfuðverkur
- breytingar í blóðþrýstingi
- breytt hjartsláttartíðni
- ógleði og/eða uppköst
- bakverkur
- mæði
- útbrot

**Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.**

## 5. HVERNIG Á AÐ GEYMA ANGIOX

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Angiox eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Frostþurrkað duft: Geymið ekki við herra hitastig en 25°C.

Uppleyst lyf: Geymið í kæli (2-8°C). Má ekki frjósa.

Þynnt lausn: Geymið ekki við herra hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.

Lausnin á að vera tær eða svolítið ópallýsandi, litlaus til gulleit lausn.

Læknirinn skoðar lausnina og fargar henni ef hún inniheldur agnir eða er upplituð.

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur Angiox

- Virka innihaldsefnið er bivalirúdín.
  - Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af bivalirúdíni.
  - Eftir blöndun inniheldur 1 ml 50 mg af bivalirúdíni.
  - Eftir frekari þynningu inniheldur 1 ml 5 mg af bivalirúdíni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól og natríumhýdroxíð (til að stilla af sýrustig).

### Útlit Angiox og pakkningastærð

Angiox er hvítt til beinvítt duft í glerhettuglasi. Angiox fæst í öskjum með 2 og 10 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

## Framleiðandi

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
Þýskalandi

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið þá samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

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

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

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

### **Eesti**

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

### **Österreich**

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

### **Ελλάδα**

Ferrer-Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 5281700

### **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

### **España**

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

### **Portugal**

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

**France**

The Medicines Company France SAS  
Tél : + 800 843 633 26  
ou + 33 1 47 55 30 70  
Email : Qchs.mi@quintiles.com

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**România**

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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur:** 11/2009

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA):  
<http://www.emea.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.