

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Angiox 250 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 250 mg di bivalirudina.

Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 50 mg di bivalirudina.

Dopo la diluizione 1 ml contiene 5 mg di bivalirudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Angiox è indicato come anticoagulante in pazienti adulti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI), inclusi i pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario.

Angiox è anche indicato per il trattamento di pazienti adulti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI) nel caso di intervento di urgenza ed immediato.

Angiox deve essere somministrato con aspirina e clopidogrel.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Angiox deve essere somministrato da un medico esperto nella terapia intensiva coronarica o nelle procedure invasive coronariche.

Posologia

#### *Pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI), incluso PCI primario*

La dose raccomandata di Angiox per pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) consiste in un bolo endovenoso di 0,75mg/kg peso corporeo, seguito immediatamente da un'infusione endovenosa di 1,75mg/kg peso corporeo/ora almeno per la durata della procedura. L'infusione può essere continuata fino a 4 ore dopo l'intervento coronarico percutaneo come da esigenze cliniche.

Dopo la cessazione dell'infusione di 1,75 mg/kg/ora, una dose di infusione ridotta di 0,25 mg/kg/ora può essere ripresa per 4-12 ore, se clinicamente necessario.

I pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'intervento coronarico percutaneo primario per i segni e i sintomi coerenti con ischemia miocardica.

#### *Pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI)*

La dose iniziale raccomandata di Angiox nei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA) consiste in un bolo endovenoso di 0,1 mg/kg seguito da un'infusione di 0,25 mg/kg/ora. I pazienti destinati al solo trattamento farmacologico possono proseguire l'infusione di 0,25 mg/kg/ora fino a 72 ore.

In pazienti in cui si proceda all'intervento coronarico percutaneo (PCI) deve essere somministrato un bolo addizionale di 0,5 mg/kg di bivalirudina prima dell'intervento e la velocità di infusione durante la procedura deve essere aumentata a 1,75 mg/kg/ora. Dopo l'intervento coronarico percutaneo (PCI), la dose ridotta di infusione di 0,25 mg/kg/ora può essere ripresa da 4 a 12 ore se clinicamente necessario.

Per i pazienti in cui si procede ad un intervento di bypass aorto-coronarico (CABG) senza circolazione extracorporea, l'infusione endovenosa (EV) di bivalirudina deve essere continuata per il tempo dell'intervento. Proprio prima dell'intervento deve essere somministrato un bolo di 0,5 mg/kg seguito da un'infusione di 1,75 mg/kg/h per la durata dell'intervento.

Per i pazienti sottoposti ad un intervento di bypass aorto-coronarico (CABG) con circolazione extracorporea, l'infusione EV di bivalirudina deve essere continuata fino ad un'ora prima dell'intervento, poi l'infusione deve essere interrotta ed il paziente trattato con eparina non frazionata (UFH).

La sicurezza e l'efficacia della sola dose in bolo di Angiox non sono state valutate e questa non è consigliata anche se viene pianificata una procedura PCI breve.

Il tempo di coagulazione attivato (ACT) può essere usato per valutare l'attività della bivalirudina.

Allo scopo di ridurre il potenziale per bassi valori di ACT, il prodotto ricostituito e diluito deve essere miscelato attentamente prima della somministrazione e la dose in bolo deve essere somministrata con una rapida iniziazione endovenosa.

I valori di ACT 5 minuti dopo un bolo di bivalirudina sono in media  $365 \pm 100$  secondi. Se l'ACT a 5 minuti è inferiore a 225 secondi, una seconda dose in bolo di 0,3 mg/kg deve essere somministrata.

Quando il valore di ACT è superiore a 225 secondi non è più necessario alcun controllo a condizione che la dose per infusione di 1,75 mg/kg sia somministrata in modo appropriato.

L'introdotto arterioso può essere rimosso 2 ore dopo la sospensione dell'infusione della bivalirudina senza ulteriore controllo dell'ACT.

#### *Insufficienza renale*

Angiox è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) <30 ml/min) e in pazienti dipendenti dalla dialisi (vedere paragrafo 4.3).

La dose destinata alla SCA (0,1 mg/kg in bolo e 0,25 mg/kg/ora per infusione) non deve essere titolata in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata.

I pazienti con moderata insufficienza renale (VFG 30-59 ml/min) sottoposti a PCI (trattati con bivalirudina per SCA o no) devono ricevere l'infusione ad una velocità ridotta a 1,4 mg/kg/ora. La dose in bolo non deve essere modificata dalla posologia precedentemente descritta al paragrafo SCA o PCI sopra.

Durante il PCI, è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale il monitoraggio dei tempi di coagulazione come l'ACT.

L'ACT deve essere controllato 5 minuti dopo la dose in bolo. Se l'ACT è inferiore a 225 secondi, una seconda dose in bolo di 0,3 mg/kg deve essere somministrata e l'ACT deve essere ricontrollato 5 minuti dopo la somministrazione della seconda dose in bolo.

#### *Compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti delle dosi. Studi di farmacocinetica indicano che il metabolismo epatico della bivalirudina è limitato, e di conseguenza la sicurezza e l'efficacia di bivalirudina non sono state oggetto di studi specifici in pazienti con compromissione epatica.

### *Popolazione anziana*

È necessario esercitare cautela negli anziani a causa della ridotta funzionalità renale correlata all'età.

### *Pazienti pediatrici*

Non vi sono indicazioni rilevanti per l'uso di Angiox nei bambini di età al di sotto dei 18 anni.

### *Uso con altra terapia anticoagulante*

Nei pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI), la terapia aggiuntiva pre-ospedaliera dovrebbe includere clopidogrel e può includere la somministrazione precoce di eparina non frazionata (UFH) (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti possono iniziare l'assunzione di Angiox 30 minuti dopo la sospensione dell'eparina non frazionata somministrata per via endovenosa, o 8 ore dopo la sospensione dell'eparina a basso peso molecolare somministrata per via sottocutanea.

Angiox può essere usato congiuntamente ad un inibitore GP IIb/IIIa. Far riferimento al paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni relative all'uso di bivalirudina con o senza inibitore GP IIb/IIIa.

### Modo di somministrazione

Angiox deve essere somministrato per via endovenosa (EV).

Angiox deve essere inizialmente ricostituito per fornire una soluzione di 50 mg/ml di bivalirudina. La sostanza ricostituita deve essere poi ulteriormente diluita in un volume totale di 50 ml per dare una soluzione di 5 mg/ml di bivalirudina.

Il prodotto ricostituito e diluito deve essere miscelato completamente prima della somministrazione.

Vedere paragrafo 6.6 per tutte le istruzioni relative al modo di somministrazione.

Angiox viene somministrato secondo un regime basato sul peso comprendente un bolo iniziale (tramite rapida iniezione endovenosa), seguito da un'infusione endovenosa.

## **4.3 Controindicazioni**

Angiox è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alle irudine
- sanguinamento attivo o aumentato rischio di sanguinamento a causa di disordini della emostasi e/o disordini irreversibili della coagulazione
- ipertensione grave non controllata
- endocardite batterica subacuta
- compromissione renale severa (VFG < 30 ml/min) e in pazienti dipendenti dalla dialisi.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Angiox non è indicato per l'uso intramuscolare. Non somministrare per via intramuscolare.

### Emorragia

I pazienti devono essere posti sotto attenta osservazione per eventuali sintomi o segni di sanguinamento durante il trattamento, particolarmente se la bivalirudina è associata ad un altro anticoagulante (vedere paragrafo 4.5). Sebbene la maggior parte dei casi di sanguinamento associati alla bivalirudina avvengano nella sede dell'iniezione arteriosa in pazienti sottoposti a PCI, un'emorragia può avvenire in qualunque sede nel corso della terapia. Un'emorragia può essere segnalata da inspiegabili diminuzioni dell'ematocrito, dell'emoglobina o della pressione sanguigna. In caso si osservi o si sospetti un'emorragia è necessario interrompere il trattamento.

Non è noto alcun antidoto alla bivalirudina ma il suo effetto si esaurisce rapidamente (emivita ( $T_{1/2}$ ) 35-40 minuti).

#### Somministrazione concomitante con inibitori piastrinici o anticoagulanti

Si prevede che l'uso associato di farmaci anticoagulanti aumenti il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.5). Quando la bivalirudina è associata ad un inibitore piastrinico o ad un farmaco anticoagulante, è necessario monitorare regolarmente i parametri clinici e biologici dell'emostasi.

Nei pazienti che assumono warfarin e che sono trattati con bivalirudina si deve considerare il monitoraggio dei valori di INR (Rapporto internazionale normalizzato), per controllare che ritorni ai livelli pretrattamento, dopo l'interruzione della terapia con bivalirudina.

#### Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità di tipo allergico sono state riportate non comunemente (da  $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ) negli studi clinici. Le preparazioni necessarie per fronteggiare tale eventualità devono essere approntate. I pazienti dovrebbero essere istruiti sui primi segni di reazioni di ipersensibilità comprendenti eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, oppressione toracica, dispnea sibilante, ipotensione e anafilassi. In caso di shock, devono essere rispettati gli standard medici attuali previsti per il trattamento degli shock. Anafilassi, incluso un caso di shock anafilattico con esito fatale, è stata riscontrata molto raramente ( $\leq 1/10.000$ ) nell'esperienza successiva alla commercializzazione (vedere paragrafo 4.8).

La comparsa in corso di trattamento di anticorpi contro bivalirudina è rara e non è stata associata a dimostrazione clinica di reazioni allergiche o anafilattiche. Deve essere usata cautela in pazienti trattati precedentemente con lepirudina e che abbiano sviluppato anticorpi verso la stessa.

#### Trombosi da stent acuta

La trombosi da stent acuta (<24 ore) è stata osservata in pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) ed è stata gestita mediante rivascolarizzazione del vaso target (TVR) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I pazienti devono rimanere per almeno 24 ore in una struttura in grado di gestire le complicanze ischemiche e devono essere attentamente monitorati dopo l'intervento coronarico percutaneo (PCI) per segni e sintomi coerenti con ischemia miocardica.

#### Brachiterapia

La formazione intraprocedurale di un trombo è stata osservata durante procedure di gamma-brachiterapia con Angiox.

Angiox deve essere usato con cautela durante le procedure di beta-brachiterapia.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati eseguiti studi sull'interazione con inibitori piastrinici, compreso l'acido acetilsalicilico, la ticlopidina, il clopidogrel, l'abciximab, l'eptifibatide o il tirofiban. I risultati non suggeriscono interazioni farmacodinamiche con questi medicinali.

Per quanto noto sul loro meccanismo d'azione, dall'uso combinato di medicinali anti-coagulanti (eparina, warfarin, trombolitici o agenti antiplastrinici) ci si può attendere un aumentato rischio di sanguinamento.

In ogni caso, quando la bivalirudina è combinata con un inibitore piastrinico o con un prodotto medicinale anticoagulante, i parametri clinici e biologici dell'emostasi devono essere regolarmente monitorati.

## 4.6 Gravidanza ed allattamento

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di bivalirudina in donne in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Angiox non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con bivalirudina.

### Allattamento

Non è noto se la bivalirudina sia escreta nel latte materno. Angiox deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

In tutti gli studi clinici i dati sul sanguinamento sono stati raccolti separatamente dalle reazioni avverse al farmaco e sono riepilogati nella Tabella 8 con le definizioni di sanguinamento utilizzate per ciascuno studio.

### Studio HORIZONS (Pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario)

I seguenti dati sulle reazioni avverse sono basati su uno studio clinico di bivalirudina in pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario: 1.800 pazienti sono stati randomizzati per ricevere bivalirudina in monoterapia, 1.802 sono stati randomizzati per ricevere eparina più l'inibitore GP IIb/IIIa. Reazioni avverse gravi sono state riferite più spesso nel gruppo trattato con eparina più inibitore GP IIb/IIIa rispetto al gruppo trattato con bivalirudina.

Un totale di 55,1% dei pazienti trattati con bivalirudina hanno avuto almeno un evento avverso e 8,7% hanno avuto una reazione avversa al farmaco. Le reazioni avverse per bivalirudina sono elencate secondo classificazione per sistemi ed organi nella Tabella 1. L'incidenza di trombosi da stent entro le prime 24 ore è risultata 1,5% nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a 0,3% nei pazienti trattati con eparina non frazionata (UFH) più inibitore GP IIb/IIIa ( $p=0,0002$ ). Due decessi si sono verificati dopo la trombosi da stent acuta, 1 in ciascun braccio dello studio. L'incidenza di trombosi da stent tra 24 ore e 30 giorni è stata 1,2% nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a 1,9% nei pazienti trattati con UFH più inibitore GP IIb/IIIa ( $p=0,1553$ ). Un totale di 17 morti si è verificato dopo la trombosi da stent subacuta, 3 nel braccio trattato con bivalirudina e 14 nel braccio trattato con UFH più inibitore GP IIb/IIIa. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi di trombosi da stent tra i bracci di trattamento a 30 giorni ( $p=0,3257$ ) e 1 anno ( $p=0,7754$ ).

### *Piastrine, sanguinamento e coagulazione*

Nello studio HORIZONS, si sono verificati comunemente sia sanguinamento maggiore che minore ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ). L'incidenza di sanguinamento maggiore e minore è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a quelli trattati con eparina più un inibitore GP IIb/IIIa. L'incidenza di sanguinamento maggiore è illustrata nella Tabella 8. Il sanguinamento maggiore si è verificato più spesso nella sede di iniezione dell'introduttore. L'evento più frequente è stato un ematoma di  $< 5$  cm nella sede di iniezione.

Nello studio HORIZONS, la trombocitopenia è stata riferita in 26 (1,6%) dei pazienti trattati con bivalirudina e in 67 (3,9%) dei pazienti trattati con eparina più un inibitore GP IIb/IIIa. Tutti questi pazienti trattati con bivalirudina hanno ricevuto l'aspirina concomitante, tutti, ad eccezione di uno, hanno ricevuto clopidogrel e 15 hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa.

**Tabella 1. Studio HORIZONS – dati sulle reazioni avverse al farmaco**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Raro (da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>\leq 1/1.000</math>)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia, Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità, inclusi reazione anafilattica e shock, inclusi casi con esito fatale	
Patologie del sistema nervoso		Emorragia intracranica	Cefalea
Patologie cardiache		Angina pectoris, Trombosi arteriosa coronarica	
Patologie vascolari	Emorragia maggiore, in qualsiasi punto, inclusi casi con esito fatale, Emorragia minore	Ematoma, Ipotensione	Pseudoaneurisma vascolare
Patologie gastrointestinali		Emorragia retroperitoneale, Ematemesi, Emorragia gastrointestinale, Nausea	Emorragia esofagea, emorragia peritoneale, Ematoma retroperitoneale, Vomito
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi, Epistassi, Emorragia polmonare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi		Rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore inguinale
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Trombosi da stent coronarico, inclusi casi con esito fatale, Ematoma nella sede dell'iniezione nel vaso, ematoma, Emorragia nella sede dell'iniezione nel vaso	Lesione da ri-perfusione (senza riflusso o con riflusso lento), Contusione	
Patologie renali e urinarie		Ematuria	

## Studio ACUITY (Pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI))

I seguenti dati relativi alle reazioni avverse sono basati su uno studio clinico con bivalirudina in 13.819 pazienti con SCA; 4.612 erano randomizzati a bivalirudina da sola, 4.604 erano randomizzati a bivalirudina più inibitore GP IIb/IIIa e 4.603 erano randomizzati a eparina non frazionata o enoxaparina più inibitore GP IIb/IIIa. Le reazioni avverse sono state più frequenti nei pazienti di sesso femminile e nei pazienti con più di 65 anni di età sia nel gruppo trattato con bivalirudina sia nel gruppo di riferimento trattato con eparina, rispetto ai pazienti di sesso maschile o più giovani.

Circa il 23,3 % dei pazienti che hanno ricevuto bivalirudina ha presentato almeno un evento avverso ed il 2,1 % ha presentato una reazione avversa al farmaco. Le reazioni avverse per bivalirudina sono elencate attraverso la classificazione per sistemi e organi nella Tabella 2.

### *Piastrine, sanguinamento e coagulazione*

Nello studio ACUITY i dati relativi al sanguinamento sono stati raccolti separatamente dagli eventi avversi.

Sanguinamento maggiore nello studio ACUITY è stato definito come uno dei seguenti: intracranico, retroperitoneale, intraoculare, emorragia nel sito di accesso che ha richiesto intervento radiologico o chirurgico, ematoma di diametro  $\geq 5$  cm nella sede della iniezione, riduzione della concentrazione di emoglobina di  $\geq 4$  g/dl senza una fonte evidente di sanguinamento, riduzione della concentrazione di emoglobina di  $\geq 3$  g/dl con una fonte evidente di sanguinamento, ripetuto intervento per sanguinamento o uso di qualsiasi trasfusione di prodotto ematico. Casi di sanguinamento minore sono stati definiti in presenza di qualsiasi evento emorragico osservato che non avesse i criteri di un sanguinamento maggiore. Casi di sanguinamento minore sono stati molto comuni ( $\geq 1/10$ ), casi di sanguinamento maggiore sono stati comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

I tassi di sanguinamento maggiore sono illustrati nella Tabella 8 per la popolazione ITT (intent-to-treat) e nella Tabella 10 per la popolazione PP (per protocol) (pazienti che hanno ricevuto clopidogrel e aspirina). Sia i casi di sanguinamento maggiore che i casi di sanguinamento minore sono risultati significativamente meno frequenti con la sola bivalirudina rispetto ai gruppi trattati con eparina in associazione ad un inibitore GP IIb/IIIa e con bivalirudina più inibitore GP IIb/IIIa. Simili riduzioni nel sanguinamento sono state osservate nei pazienti trasferiti a bivalirudina da terapie a base di eparina (N = 2.078).

I casi di sanguinamento maggiore si sono verificati più frequentemente nella sede di iniezione dell'introduttore. Si sono osservate altre sedi di sanguinamento meno frequenti, con una frequenza  $> 0,1\%$  (non comune): sanguinamento in "altre sedi" di iniezione, retroperitoneale, gastrointestinale, nell'orecchio, nel naso o nella gola.

La trombocitopenia è stata riferita in 10 pazienti trattati con bivalirudina che hanno partecipato allo studio ACUITY (0,1%). La maggior parte di questi pazienti hanno ricevuto acido acetilsalicilico e clopidogrel concomitanti, e 6 dei 10 pazienti hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa. La mortalità fra questi pazienti è risultata zero.

**Tabella 2. Studio clinico ACUITY; dati relativi alle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (da ≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (da ≥1/1.000 a ≤1/100)</b>	<b>Raro (da ≥ 1/10.000 a ≤ 1/1.000)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico			Allungamento INR, Trombocitopenia, Anemia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, inclusi reazione anafilattica e shock, inclusi casi con esito fatale	
Patologie del sistema nervoso			Cefalea	Emorragia intracranica
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Emorragia auricolare
Patologie cardiache				Bradicardia, Emorragia pericardiaca
Patologie vascolari	Emorragia minore in qualsiasi sito	Emorragia maggiore in qualsiasi sito, inclusi casi con esito fatale, Trombosi, inclusi casi con esito fatale	Ipotensione	Pseudo-aneurisma vascolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi	Emorragia faringea, Emottisi
Patologie gastrointestinali			Emorragia gastrointestinale, Emorragia gengivale, Nausea, Emorragia retroperitoneale, Melena, Vomito	Ematemesi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ecchimosi		Orticaria, Rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore toracico, Lombalgia, Dolore inguinale	
Patologie renali e urinarie			Ematuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Emorragia nella sede dell'iniezione nel vaso, Ematoma nella sede dell'iniezione nel vaso <5 cm		Ematoma nella sede dell'iniezione nel vaso >5 cm	Reazioni nella sede di iniezione

## Studio REPLACE-2 (Pazienti sottoposti a PCI)

I seguenti dati relativi alle reazioni avverse sono basati su uno studio clinico di bivalirudina in 6.000 pazienti sottoposti a PCI, la metà dei quali è stata trattata con bivalirudina (REPLACE-2). Gli eventi avversi sono stati più frequenti nei pazienti di sesso femminile e nei pazienti con più di 65 anni di età sia nel gruppo trattato con bivalirudina sia nel gruppo di riferimento trattato con eparina, rispetto ai pazienti di sesso maschile o più giovani.

Circa il 30% dei pazienti che hanno ricevuto la bivalirudina ha presentato almeno un evento avverso ed il 3% ha presentato una reazione avversa al farmaco. Gli eventi avversi per bivalirudina sono elencati attraverso la classificazione per sistemi e organi nella Tabella 3.

### *Piastrine, sanguinamento e coagulazione*

I dati sul sanguinamento nello studio clinico REPLACE-2 sono stati raccolti separatamente rispetto agli altri eventi avversi. I tassi di sanguinamento maggiore per la popolazione ITT (intent-to-treat) sono illustrati nella Tabella 8.

Casi di sanguinamento maggiore sono stati definiti in presenza di: emorragia endocranica, emorragia retroperitoneale, perdita di sangue con conseguente trasfusione di almeno due sacche di sangue intero o globuli rossi impaccati, o sanguinamento con conseguente calo di emoglobina maggiore di 3 g/dl, o calo di emoglobina  $>4$  g/dl (o calo 12% dell'ematocrito) senza identificazione di una sede di sanguinamento. Casi di emorragia minore sono stati definiti in presenza di qualsiasi evento emorragico osservato che non avesse i criteri di un'emorragia maggiore. Casi di sanguinamento minore sono stati molto comuni ( $\geq 1/10$ ), casi di sanguinamento maggiore sono stati comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

Sia i casi di sanguinamento minore che i casi di sanguinamento maggiore sono risultati significativamente meno frequenti con bivalirudina rispetto ai gruppi trattati con eparina in associazione ad un inibitore GP IIb/IIIa. I casi di sanguinamento maggiore si sono verificati più frequentemente nella sede di iniezione dell'introduttore. Si sono osservate altre sedi di sanguinamento meno frequenti, con una frequenza  $>0,1\%$  (non comune): sanguinamento in "altre sedi" di iniezione, retroperitoneale, gastrointestinale, nell'orecchio, nel naso o nella gola.

Nello studio REPLACE-2, la trombocitopenia si è verificata in 20 pazienti trattati con bivalirudina (0,7%). La maggior parte di questi pazienti hanno ricevuto aspirina e clopidogrel concomitanti, e 10 dei 20 pazienti hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa. La mortalità fra questi pazienti è risultata zero.

**Tabella 3. Studio REPLACE-2; dati relativi alle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (da ≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (da ≥1/1.000 a ≤1/100)</b>	<b>Raro (da ≥1/10.000 a ≤1/1.000)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, anemia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, inclusi reazione anafilattica e shock, inclusi casi con esito fatale	
Patologie del sistema nervoso			Cefalea	Emorragia intracranica
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Emorragia auricolare
Patologie cardiache			Angina pectoris, emorragia pericardica, tachicardia ventricolare, bradicardia	
Patologie vascolari	Emorragia minore in qualsiasi punto	Emorragia maggiore in qualsiasi punto, inclusi casi con esito fatale, Trombosi, inclusi casi con esito fatale	Ipotensione, emorragia, disturbo vascolare, anomalia vascolare	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi, emorragia faringea, dispnea, emottisi	
Patologie gastrointestinali			Nausea, emorragia gengivale, vomito, emorragia retroperitoneale, emorragia gastrointestinale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash, orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Lombalgia	
Patologie renali e urinarie			Ematuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Emorragia nella sede di iniezione del vaso, dolore nella sede di iniezione, dolore toracico, emorragia nella sede di iniezione	

## 4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono stati riferiti casi di sovradosaggio per somministrazione sino a 10 volte la dose raccomandata. Sono state inoltre segnalate dosi singole in bolo di bivalirudina fino a 7,5mg/kg. Il sanguinamento è stato osservato in alcuni casi riferiti di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, il trattamento con bivalirudina deve essere immediatamente interrotto ed il paziente deve essere controllato molto attentamente per eventuali segni di sanguinamento.

In caso di sanguinamento maggiore, il trattamento con bivalirudina deve immediatamente essere interrotto. Non è noto alcun antidoto per la bivalirudina, tuttavia la bivalirudina è emodializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antitrombinico diretto, codice ATC: B01AE06.

Angiox contiene la bivalirudina, un inibitore diretto e specifico della trombina che si lega sia al sito catalitico sia all'esosito che lega gli anioni della trombina sia in fase liquida che legata al coagulo.

La trombina svolge un ruolo centrale nel processo trombotico, in quanto agisce scindendo il fibrinogeno in monomeri di fibrina e attivando la conversione del Fattore XIII a Fattore XIIIa, permettendo che la fibrina sviluppi una rete con legami incrociati covalenti che stabilizza il trombo. La trombina inoltre attiva i Fattori V e VIII, promuovendo un'ulteriore generazione di trombina, ed attiva le piastrine, stimolando l'aggregazione ed il rilascio del contenuto dei granuli. La bivalirudina inibisce ognuno di questi effetti della trombina.

Il legame della bivalirudina con la trombina, e quindi la sua attività, è reversibile poiché la trombina scinde lentamente il legame Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> della bivalirudina, con conseguente ripresa della funzionalità del sito attivo della trombina. Quindi, la bivalirudina inizialmente funge da inibitore completo non-competitivo della trombina, ma si trasforma con il tempo in un inibitore competitivo, permettendo a molecole di trombina inizialmente inibite di interagire con altri substrati della coagulazione e, se necessario, di consentire la coagulazione.

Studi *in vitro* hanno indicato che la bivalirudina inibisce sia la trombina solubile (libera) sia la trombina legata al coagulo. La bivalirudina rimane attiva e non è neutralizzata dai prodotti della reazione di rilascio piastrinico.

Studi *in vitro* hanno inoltre indicato che la bivalirudina prolunga il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di trombina (TT) e il tempo di protrombina (PT) del normale plasma umano in modo concentrazione dipendente e che la bivalirudina non induce una risposta di aggregazione piastrinica quando è cimentata con i sieri di pazienti con una storia di sindrome di Trombocitopenia/Trombosi indotte dall'eparina (HIT/HITTS).

In volontari sani ed in pazienti, la bivalirudina mostra una attività anticoagulante dipendente dalla concentrazione e dalla dose, come evidenziato dal prolungamento di ACT, aPTT, PT, INR e TT. La somministrazione endovenosa di bivalirudina produce in pochi minuti un effetto anticoagulante misurabile.

Gli effetti farmacodinamici di bivalirudina possono essere valutati usando misure di anticoagulazione fra cui l'ACT. Il valore dell'ACT è correlato positivamente con la concentrazione nel plasma e con la dose di bivalirudina somministrata. I dati ottenuti in 366 pazienti indicano che l'ACT non è influenzato da un trattamento concomitante con un inibitore GP IIb/IIIa.

Negli studi clinici è stato dimostrato che bivalirudina è in grado di svolgere un'adeguata funzione anticoagulante durante le procedure di PCI.

Studio HORIZONS (Pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario)

Lo studio HORIZONS era uno studio prospettivo, a due bracci di trattamento, in singolo cieco, randomizzato, multicentrico per stabilire la sicurezza e l'efficacia di bivalirudina in pazienti con STEMI sottoposti a strategia di PCI primario, con impianto di stent, con impiego di stent (TAXUS™) a eluizione di paclitaxal a lento rilascio o stent (Express2™) in metallo non rivestito altrimenti identico. In totale, sono stati randomizzati 3.602 pazienti per ricevere o bivalirudina (1.800 pazienti) o eparina non frazionata più un inibitore GP IIb/IIIa (1.802 pazienti). Tutti i pazienti hanno ricevuto aspirina e clopidogrel, con il doppio dei pazienti (circa il 64%) che ha ricevuto una dose di carico di 600 mg di clopidogrel rispetto ad una dose di carico di 300 mg di clopidogrel. Circa 66% dei pazienti erano stati precedentemente trattati con eparina non frazionata.

La dose di bivalirudina utilizzata nello studio HORIZONS era uguale a quella usata nello studio REPLACE-2 (0,75 mg/kg in bolo seguiti da un'infusione di 1,75 mg/kg peso corporeo/ora) Un totale di 92,9% dei pazienti trattati è stato sottoposto a PCI primaria come strategia di trattamento primaria.

L'analisi e i risultati dello studio HORIZONS a 30 giorni per la popolazione complessiva (ITT) sono illustrati nella Tabella 4. I risultati ad 1 anno erano coerenti con i risultati a 30 giorni.

Le definizioni di sanguinamento e gli esiti dello studio HORIZONS sono illustrati nella Tabella 8.

**Tabella 4. Risultati dello studio HORIZONS a 30 giorni (popolazione ITT, intent-to-treat)**

Endpoint	Bivalirudina (%)	Eparina non frazionata + inibitore GP IIb/IIIa (%)	Rischio relativo [95% CI]	valore p*
	N = 1.800	N = 1.802		
<b>Composito 30 giorni</b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Sanguinamento maggiore <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Componenti ischemiche</b>				
Morte dovuta a tutte le cause	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarto	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Rivascolarizzazione vaso target in caso di ischemia	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Ictus	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

<sup>1</sup> \*p-valore superiorità. MACE (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events) è stato definito come l'insorgenza di uno qualsiasi dei seguenti: morte, reinfarto, ictus o rivascolarizzazione del vaso target (TVR) in caso di ischemia.

<sup>2</sup> Il sanguinamento maggiore è stato definito utilizzando la scala di sanguinamento ACUTY.

Studio ACUITY (Pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI))

Lo studio ACUITY era uno studio prospettico, randomizzato aperto, di bivalirudina con o senza inibitore GP IIb/IIIa (Braccio B e C rispettivamente) verso eparina non frazionata o enoxaparina con inibitore GP IIb/IIIa (Braccio A) in 13.819 pazienti SCA ad alto rischio.

Nei Bracci B e C dello studio ACUITY, la dose raccomandata di bivalirudina era un bolo iniziale endovenoso post-randomizzazione di 0,1 mg/kg seguito da un'infusione EV continua di 0,25 mg/kg/h durante l'angiografia o come da esigenze cliniche.

Per i pazienti sottoposti a PCI, è stato somministrato un bolo addizionale EV di 0,5 mg/kg di bivalirudina e la velocità di infusione EV è stata aumentata a 1,75 mg/kg/h.

Nel Braccio A dello studio ACUITY, è stata somministrata UFH o enoxaparina in accordo con le relative linee guida per il trattamento di SCA in pazienti con UA e NSTEMI. Pazienti nel Braccio A e B sono stati inoltre randomizzati per ricevere un inibitore GP IIb/IIIa sia prima del tempo di randomizzazione (prima dell'angiografia) sia al momento della PCI. Un totale di 356 (7,7%) dei pazienti randomizzati al Braccio C hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa.

Le caratteristiche dei pazienti ad alto rischio della popolazione dello studio ACUITY che hanno richiesto un'angiografia entro 72 ore sono state bilanciate attraverso i 3 bracci di trattamento. Approssimativamente il 77% dei pazienti presentava ischemia ricorrente, circa il 70% presentava modificazioni dinamiche dell'ECG o aumentati biomarcatori cardiaci, circa il 28% era affetto da diabete ed approssimativamente il 99% dei pazienti è stato sottoposto ad angiografia entro 72 ore.

Dopo la valutazione angiografica, i pazienti sono stati passati ad altro trattamento medico (33%), PCI (56%) o CABG (11%). La terapia addizionale antiplastrinica utilizzata nello studio includeva aspirina e clopidogrel.

L'analisi primaria e i risultati per lo studio ACUITY a 30 giorni e 1 anno per la popolazione (ITT) complessiva e per i pazienti che hanno ricevuto aspirina o clopidogrel secondo il protocollo (pre-angiografia o pre-PCI) sono riportati nelle Tabelle 5 e 6.

**Tabella 5. Studio ACUITY; differenze di rischio al giorno 30 e 1 anno per l'endpoint composito ischemico ed i suoi componenti per la popolazione (ITT) complessiva**

	<b>Popolazione (ITT) complessiva</b>				
	<b>Braccio A UFH/enox + inibitore GP IIb/IIIa (N=4.603) %</b>	<b>Braccio B bival + inibitore GP IIb/IIIa (N=4.604) %</b>	<b>B – A Diff. rischio (95% IC)</b>	<b>Braccio C bival da sola (N=4.612) %</b>	<b>C – A Diff. rischio (95% IC)</b>
<b>Giorno 30</b>					
<b>Composito ischemico</b>	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
<b>Morte</b>	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
<b>IM</b>	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
<b>Rivasc. non pianificata</b>	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
<b>1 anno</b>					
<b>Composito ischemico</b>	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
<b>Morte</b>	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
<b>IM</b>	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
<b>Rivasc. non pianificata</b>	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

**Tabella 6. Studio ACUITY; differenza di rischio al giorno 30 e 1 anno per l'endpoint composito ischemico ed i suoi componenti per i pazienti che hanno ricevuto aspirina e clopidogrel secondo il protocollo\***

	<b>Pazienti che hanno ricevuto aspirina e clopidogrel secondo il protocollo</b>				
	<b>Braccio A UFH/enox + inibitore GP IIb/IIIa (N=2.842) %</b>	<b>Braccio B bival + inibitore GP IIb/IIIa (N=2.924) %</b>	<b>B – A Diff. rischio (95% IC)</b>	<b>Braccio C bival da sola (N=2.911) %</b>	<b>C – A Diff. rischio (95% IC)</b>
<b>Giorno 30</b>					
<b>Composito ischemico</b>	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
<b>Morte</b>	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
<b>IM</b>	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
<b>Rivasc. non pianificata</b>	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
<b>1 anno</b>					
<b>Composito ischemico</b>	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
<b>Morte</b>	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
<b>IM</b>	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
<b>Rivasc. non pianificata</b>	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

\*clopidogrel pre-angiografia o pre-PCI

L'incidenza degli eventi di sanguinamento secondo entrambe le scale ACUITY e TIMI fino al giorno 30 per la popolazione ITT (intent-to-treat) è riportata nella Tabella 8. L'incidenza degli eventi di sanguinamento secondo entrambe le scale ACUITY e TIMI fino al giorno 30 per la popolazione PP (per protocollo) è riportata nella Tabella 9. Il vantaggio della bivalirudina rispetto a eparina non frazionata (UFH)/enoxaparina più inibitore GP IIb/IIIa in termini di eventi di sanguinamento è stato osservato solo nel braccio trattato con bivalirudina in monoterapia.

#### Studio REPLACE-2 (Pazienti sottoposti a PCI)

I risultati al giorno 30 basati su endpoint quadrupli e tripli da uno studio randomizzato in doppio cieco effettuato su più di 6.000 pazienti sottoposti a PCI (REPLACE-2), sono riportati nella Tabella 7. Le definizioni di sanguinamento e gli esiti dello studio REPLACE-2 sono riportati nella Tabella 8.

**Tabella 7. Risultati dello studio REPLACE-2: endpoint a 30 giorni (popolazioni ITT e PP)**

Endpoint	Intent-to-treat		Per-protocol	
	bivalirudina (N=2.994) %	eparina + inibitore GP IIb/IIIa (N=3.008) %	bivalirudina (N=2.902) %	eparina + inibitore GP IIb/IIIa (N=2.882) %
Endpoint quadruplo	9,2	10,0	9,2	10,0
Endpoint triplo*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componenti:				
Morte	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarto miocardico	7,0	6,2	7,1	6,4
Sanguinamento maggiore** (basato su criteri non coincidenti con i criteri TIMI – vedere paragrafo 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Rivascolarizzazione urgente	1,2	1,4	1,2	1,3

\* con l'esclusione della componente: sanguinamento maggiore. \*\*p<0,001

**Tabella 8. Tassi di sanguinamento maggiore nelle sperimentazioni cliniche degli endpoint di bivalirudina a 30 giorni per le popolazioni ITT (intent-to-treat)**

	Bivalirudina (%)			Bival + inibitore GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox <sup>1</sup> + inibitore GP IIb/IIIa (%)		
	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>Sanguinamento maggiore definito dal protocollo</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Sanguinamento maggiore TIMI (non-CABG)</b>	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoxaparina è stata usata come comparatore nello studio ACUITY.

**Tabella 9. Studio ACUITY; eventi di sanguinamento fino al giorno 30 per la popolazione di pazienti che hanno ricevuto aspirina e clopidogrel secondo il protocollo\***

	UFH/enox + inibitore GP IIb/IIIa (N= 2.842) %	Bival + inibitore GP IIb/IIIa (N=2.924) %	Bival da sola (N=2.911) %
Sanguinamento maggiore scala ACUITY	5,9	5,4	3,1
Sanguinamento maggiore scala TIMI	1,9	1,9	0,8

\*clopidogrel pre-angiografia o pre-PCI

### **Definizioni di sanguinamento**

**REPLACE-2:** Casi di sanguinamento maggiore sono stati definiti in presenza di: emorragia endocranica, emorragia retroperitoneale, perdita di sangue con conseguente trasfusione di almeno due sacche di sangue intero o globuli rossi impaccati, o sanguinamento con conseguente calo di

emoglobina maggiore di 3 g/dl, o calo di emoglobina >4 g/dl (o 12% dell'ematocrito) senza identificazione di una sede di sanguinamento.

**ACUITY:** Sanguinamento maggiore definito come uno dei seguenti: intracranico, retroperitoneale, intraoculare, accesso al sito di emorragia che richiede intervento radiologico o chirurgico, ematoma con diametro  $\geq 5$  cm nel luogo di iniezione, riduzione della concentrazione di emoglobina  $\geq 4$ g/dl senza una fonte di sanguinamento evidente, riduzione nella concentrazione di emoglobina  $\geq 3$ g/dl con una fonte di sanguinamento evidente, re-intervento per sanguinamento, uso di un prodotto per trasfusione sanguigna.

**HORIZONS:** Anche in questo studio il sanguinamento maggiore è stato definito usando la scala ACUITY.

**TIMI:** Sanguinamento maggiore definito come sanguinamento intracranico o una diminuzione della concentrazione di emoglobina  $\geq 5$ g/dl

#### Sindrome di Trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT) e sindrome di Trombocitopenia-Trombosi indotte dall'eparina (HIT/HITTS)

Gli studi clinici in un piccolo numero di pazienti hanno fornito informazioni limitate sull'uso di Angiox in pazienti con HIT/HITTS.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche della bivalirudina sono state studiate con il riscontro di una farmacocinetica lineare in pazienti sottoposti ad Intervento Coronarico Percutaneo ed in pazienti con SCA.

Assorbimento: La biodisponibilità della bivalirudina per via endovenosa è completa ed immediata. La concentrazione media all'equilibrio della bivalirudina dopo un'infusione endovenosa costante di 2,5 mg/kg/h è 12,4 µg/ml.

Distribuzione: La bivalirudina si distribuisce velocemente fra plasma e fluido extracellulare. Il volume di distribuzione all'equilibrio è 0,1 litri/kg. La bivalirudina non si lega alle proteine del plasma (tranne che alla trombina) né agli eritrociti.

Metabolismo: Essendo un peptide, la bivalirudina dovrebbe essere catabolizzata sino ai propri amminoacidi costituenti, con la susseguente riutilizzazione degli stessi nel relativo pool corporeo. La bivalirudina è metabolizzata da proteasi, fra cui la trombina. Il metabolita primario derivante dalla scissione del legame Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> della sequenza N-terminale da parte della trombina non è attivo a causa della perdita di affinità per il sito attivo catalitico della trombina. Circa 20% della bivalirudina è escreta in forma immodificata mediante le urine.

Eliminazione: Il profilo concentrazione/tempo a seguito di una somministrazione endovenosa è ben descritto da un modello bicompartimentale. L'eliminazione segue un processo di primo ordine con un'emivita terminale di 25±12 minuti in pazienti con una funzionalità renale normale. La clearance corrispondente è circa 3,4±0,5 ml/min/kg.

Insufficienza epatica: La farmacocinetica della bivalirudina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica ma si ritiene che essa non debba essere alterata perché la bivalirudina non è metabolizzata dagli enzimi epatici quali gli isoenzimi del citocromo P-450.

Insufficienza renale: La clearance sistemica della bivalirudina diminuisce con la velocità di filtrazione glomerulare (VFG). La clearance della bivalirudina è simile in pazienti con funzionalità renale normale e in quelli con compromissione renale lieve. La clearance è ridotta di circa il 20% in pazienti con compromissione renale moderata o severa e dell'80% in pazienti dipendenti dalla dialisi (Tabella 10).

**Tabella 10. Parametri di farmacocinetica per la bivalirudina in pazienti con funzionalità renale normale e compromessa**

<b>Funzione renale (VFG)</b>	<b>Clearance (ml/min/kg)</b>	<b>Emivita (minuti)</b>
Funzionalità renale normale ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Compromissione renale lieve (60-89 ml/min)	3,4	22
Compromissione renale moderata (30-59 ml/min)	2,7	34
Compromissione renale severa (10-29 ml/min)	2,8	57
Pazienti dipendenti dalla dialisi (al di fuori delle procedure di dialisi)	1,0	3,5 ore

In pazienti con insufficienza renale, i parametri di coagulazione quali ACT (tempo di coagulazione attivato) devono essere controllati durante la terapia con Angiox.

Anziani: La farmacocinetica è stata valutata in pazienti anziani nel contesto di uno studio farmacocinetico renale. Aggiustamenti della dose per questa fascia di età devono basarsi sulla funzionalità renale, vedere paragrafo 4.2.

Sesso: Non vi sono effetti relativi al sesso per quanto riguarda la farmacocinetica della bivalirudina.

Peso: La dose della bivalirudina deve essere titolata secondo il peso corporeo in mg/kg.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety*, *pharmacology*, tossicità a dose ripetute, genotossicità, o tossicità riproduttiva.

Gli effetti tossici in animali sottoposti ad esposizioni ripetute o continue (da 1 giorno a 4 settimane con livelli di esposizione fino a 10 volte la concentrazione plasmatica all'equilibrio nel contesto clinico) erano limitati ad un'attività farmacologica eccessiva. La comparazione di studi di dose singola e di dosi ripetute ha rivelato che la tossicità era legata soprattutto alla durata di esposizione. Tutti gli effetti indesiderati, primari e secondari, derivanti dall'attività farmacologica eccessiva erano reversibili. Gli effetti indesiderabili risultanti da uno stress fisiologico prolungato in risposta ad una condizione di coagulazione non-omeostatica non si sono notati dopo un'esposizione di breve durata paragonabile a quella del contesto clinico, nemmeno a dosi molto più elevate.

Bivalirudina è indicata per una somministrazione a breve termine e quindi non sono disponibili dati sul potenziale cancerogeno a lungo termine della bivalirudina. Tuttavia, la bivalirudina non è risultata mutagena o clastogenica nei test standard eseguiti per evidenziare tali effetti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Soluzione di idrossido di sodio (per regolarizzare il pH).

### **6.2 Incompatibilità**

I seguenti medicinali non devono essere somministrati nella stessa linea endovenosa di bivalirudina poiché danno luogo ad intorbidimento, formazione di microparticoli o precipitazione grossolana: alteplasi, amiodarone HCl, amfotericina B, clorpromazina HCl, diazepam, proclorperazina edisilata, reteplase, streptochinasi e vancomicina HCl.

I seguenti sei farmaci mostrano incompatibilità di dose-concentrazione con bivalirudina. La Tabella 11 riassume le concentrazioni compatibili ed incompatibili conosciute di questi composti. I farmaci incompatibili con bivalirudina a concentrazioni più elevate sono: dobutamina cloridrato, famotidina, aloperidolo lattato, labetalolo cloridrato, lorazepam e prometazina cloridrato.

**Tabella 11. Farmaci con incompatibilità di dose-concentrazione con bivalirudina.**

<b>Farmaci con incompatibilità dose-concentrazione</b>	<b>Concentrazioni compatibili</b>	<b>Concentrazioni incompatibili</b>
Dobutamina cloridrato	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidina	2 mg/ml	10 mg/ml
Aloperidolo lattato	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolo cloridrato	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazina cloridrato	2 mg/ml	25 mg/ml

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

Soluzione ricostituita: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C.

Soluzione diluita: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo di stoccaggio in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero eccedere 24 ore alla temperatura da 2° a 8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Polvere liofilizzata: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Soluzione ricostituita: conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Soluzione diluita: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Angiox è fornito come una polvere liofilizzata in flaconcini in vetro monouso (tipo 1) da 10 ml chiusi con un tappo di gomma butilica e sigillati con una guarnizione di alluminio ripiegata.

Angiox è fornito in confezioni da 2 e 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Istruzioni per la preparazione

Devono essere usate procedure asettiche per la preparazione e la somministrazione di Angiox.

Aggiungere 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili ad un flaconcino di Angiox e ruotare dolcemente sino a che la dissoluzione è completa e la soluzione è limpida.

Prelevare 5 ml dal flaconcino, e diluire ulteriormente in un volume totale di 50 ml di soluzione glucosata 5% per iniezione o di soluzione fisiologica salina 9 mg/ml (0,9%) per iniezione per ottenere una concentrazione finale di bivalirudina di 5 mg/ml.

La soluzione ricostituita/diluita deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle o di scolorimento. Non si devono usare soluzioni contenenti particelle.

La soluzione ricostituita/diluita avrà una colorazione che andrà dal limpido al leggermente opalescente, dall'incolore al giallino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/289/001-002

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

20.09.2004/20.09.2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

11/2009

Informazioni particolareggiate su questo prodotto sono disponibili nel sito Internet dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA – European Medicines Agency): <http://www.emea.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Germania

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI CON RIGUARDO ALL'USO SICURO ED EFFICACE DEL PRODOTTO MEDICINALE**

Non applicabile

• **ALTRE CONDIZIONI**

*Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan - RMP)*

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) si impegna a effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza, in accordo alla versione 8 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e con ogni successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere depositato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**  
**Confezione esterna (astuccio da 2 flaconcini)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Angiox 250 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.  
bivalirudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 flaconcino contiene 250 mg di bivalirudina.  
Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 50 mg di bivalirudina.  
Dopo la diluizione 1 ml contiene 5 mg di bivalirudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo, idrossido di sodio 2%

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.  
2 flaconcini.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò endovenoso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Polvere liofilizzata: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Soluzione ricostituita: conservare in frigorifero (2 – 8°C). Non congelare.

Soluzione diluita: non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Ogni soluzione non utilizzata dovrà essere eliminata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/289/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**  
**Confezione esterna (astuccio da 10 flaconcini)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Angiox 250 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.  
bivalirudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 flaconcino contiene 250 mg di bivalirudina.  
Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 50 mg di bivalirudina.  
Dopo la diluizione 1 ml contiene 5 mg di bivalirudina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo, idrossido di sodio 2%

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.  
10 flaconcini.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò endovenoso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Polvere liofilizzata: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Soluzione ricostituita: conservare in frigorifero (2 – 8°C). Non congelare.

Soluzione diluita: non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Ogni soluzione non utilizzata dovrà essere eliminata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/289/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Angiox 250 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione  
bivalirudina  
Usa endovenoso.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

250 mg

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO – INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Angiox 250 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione**  
bivalirudina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Angiox e a che cosa serve
2. Prima di usare Angiox
3. Come usare Angiox
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Angiox
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È ANGIOX E A CHE COSA SERVE**

Angiox contiene una sostanza chiamata bivalirudina che è un farmaco antitrombotico. Gli antitrombotici sono farmaci che prevengono la formazione di coaguli nel sangue (trombosi).

Angiox è usato per trattare pazienti.

- con dolore al torace dovuto a malattie del cuore (sindrome coronarica acuta – SCA)
- che si sottopongono ad una procedura chirurgica mirata a trattare le ostruzioni dei vasi sanguigni (angioplastica e/o intervento coronarico percutaneo - PCI).

## **2. PRIMA DI USARE ANGIOX**

**Non usi Angiox:**

- se è allergico/a (ipersensibile) alla bivalirudina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Angiox (vedere paragrafo 6 per l'elenco degli eccipienti) o alle irudine.
- se ha, o ha avuto recentemente sanguinamenti gastrici, intestinali, dalla vescica o da altri organi, per esempio se ha visto tracce di sangue nelle feci o nelle urine (tranne se si tratta del ciclo mestruale).
- se ha, o ha avuto difficoltà di coagulazione (basso numero di piastrine nel sangue).
- se ha un'ipertensione grave (pressione sanguigna alta).
- se ha un'infezione del tessuto cardiaco.
- se ha gravi problemi ai reni o se ha bisogno della dialisi.

Verifichi con il medico in caso di dubbio.

**Faccia particolare attenzione a Angiox**

- nel caso si verifichi un sanguinamento, il trattamento con Angiox sarà interrotto. Durante il trattamento, il medico la sottoporrà a controlli per qualsiasi segno di sanguinamento.
- se è stato/a trattato/a prima con farmaci simili a Angiox (ad esempio lepirudina).
- prima dell'inizio dell'iniezione o dell'infusione, il medico le spiegherà quali sono i segni di una reazione allergica. La reazione di questo tipo è rara (ne sono affetti da 1 a 10 persone su 10.000).

- se riceve attualmente radioterapia nei vasi che portano il sangue al cuore (trattamento chiamato beta o gamma brachiterapia).
- se è in età pediatrica (ha meno di 18 anni) questo medicinale non è appropriato per lei.

### **Assunzione con altri farmaci**

Informi il medico

- se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli ottenuti senza prescrizione medica.
- se sta assumendo fluidificanti del sangue (anticoagulanti, ad esempio warfarin) o medicinali che prevengono la formazione di coaguli nel sangue (antitrombotici) poiché questi medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati quali il sanguinamento quando somministrati contemporaneamente ad Angiox.

### **Gravidanza e allattamento**

Lei **deve** comunicare al medico se

- è in gravidanza o se pensa di poter essere in gravidanza
- sta programmando una gravidanza
- sta allattando.

Angiox non deve essere usato in gravidanza, se non chiaramente necessario. Il medico deciderà se questo trattamento è adatto a lei o no.

Se sta allattando, il medico deciderà se Angiox dovrà essere usato.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari, ma gli effetti di questo farmaco sono notoriamente di breve durata. Angiox viene somministrato solo quando un paziente è in ospedale. Quindi, è improbabile che possa influire sulla sua abilità di guidare o di utilizzare macchinari.

## **3. COME USARE ANGIOX**

Il suo trattamento con Angiox sarà supervisionato da un medico. Il medico deciderà la quantità di Angiox da somministrarle, e preparerà il medicinale.

Angiox viene somministrato per iniezione, seguita da infusione (soluzione a caduta), in una vena (mai in un muscolo). La somministrazione e il controllo degli effetti devono essere sorvegliati da un medico con esperienza nel trattamento di pazienti con malattie cardiache.

La dose somministrata dipende dal suo peso e dal tipo di terapia che lei riceve.

### **Dosaggio**

**Per i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) la dose iniziale raccomandata è:**

- **0,1 mg/kg** di peso corporeo come iniezione, seguita da infusione (soluzione a caduta) di **0,25 mg/kg** di peso corporeo per ora.

Se, **dopo questa dose**, lei dovrà andare incontro ad un intervento coronarico percutaneo (PCI), il dosaggio sarà aumentato a:

- **0,5 mg/kg** di peso corporeo come iniezione, seguita da infusione di **1,75 mg/kg** di peso corporeo per ora.
- Quando questo trattamento è completato, la velocità di infusione può tornare a **0,25 mg/kg** di peso corporeo per ora

Se deve sottoporsi ad un intervento di bypass aortocoronarico (CABG), la terapia con bivalirudina sarà o interrotta un'ora prima dell'intervento o le sarà somministrata una dose addizionale di **0,5 mg/kg** di peso corporeo mediante iniezione, seguita da un'infusione di **1,75 mg/kg** di peso corporeo per ora.

**Per i pazienti che iniziano con un intervento coronarico percutaneo (PCI)** la dose raccomandata è:

- **0,75 mg/kg** peso corporeo come iniezione, immediatamente seguita da un'infusione di **1,75 mg/kg** peso corporeo/ora (l'infusione può continuare per un massimo di 4 ore)

La dose di Angiox potrà essere ridotta se lei ha problemi renali di moderata entità.

Il medico deciderà la durata del suo trattamento.

#### **Se riceve più Angiox di quanto deve**

Il medico deciderà come trattarla, inclusi l'interruzione del farmaco e il monitoraggio per rilevare la presenza di effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Angiox può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con le frequenze definite nel modo seguente:

- molto comune: colpisce più di un utilizzatore su 10
- comune: colpisce da 1 a 10 utilizzatori su 100
- non comune: colpisce da 1 a 10 utilizzatori su 1.000
- raro: colpisce da 1 a 10 utilizzatori su 10.000
- molto raro: colpisce meno di 1 utilizzatore su 10.000
- frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Se si manifestano effetti indesiderati, è probabilmente necessario l'intervento del medico.

L'effetto indesiderato più comune del trattamento con Angiox è il sanguinamento, che potrebbe verificarsi in qualsiasi parte del corpo. Questo può diventare grave, e può, **raramente**, portare alla morte. Si verifica con maggiore probabilità quando Angiox viene utilizzato in associazione con altri farmaci anticoagulanti o antitrombotici (vedere paragrafo 2 'Assunzione con altri farmaci').

Se lei avverte uno dei seguenti effetti indesiderati, potenzialmente gravi:

- **se si trova in ospedale: avverta immediatamente il medico o l'infermiera**
- **dopo che ha lasciato l'ospedale: si rechi immediatamente al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino.**
- **Sanguinamento** – un effetto indesiderato **molto comune**. Potrebbe dare luogo a complicazioni quali anemia (una riduzione dei globuli rossi del sangue) o ematoma (livido)
- **Reazioni allergiche**, come orticaria, prurito in tutto il corpo, senso di costrizione toracica. Queste sono reazioni **non comuni** che possono essere gravi o portare alla morte.

- **Trombosi** (coaguli ematici nel sangue), un effetto indesiderato **comune**, che può dare luogo a complicazioni gravi o che possono portare alla morte, come attacchi cardiaci.
- **Dolore, sanguinamento e lividi nella sede di iniezione** (dopo un trattamento con PCI) che possono essere dolorosi. Questi effetti indesiderati sono **comuni**.

Se lei avverte uno dei seguenti effetti indesiderati (potenzialmente meno gravi):

- **se si trova in ospedale: avverta il medico o l'infermiera**
- **dopo che ha lasciato l'ospedale: si rechi immediatamente al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino.**

Effetti indesiderati non comuni

- gravi lividi (che possono essere dovuti a una riduzione del numero delle piastrine nel sangue. Questo può impedire che il suo sangue coaguli come dovrebbe)
- cefalea
- alterazioni della pressione del sangue
- alterazioni della frequenza del battito cardiaco
- nausea e/o vomito
- mal di schiena
- dolore toracico
- difficoltà di respiro
- eruzioni cutanee (sulla pelle).

**Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico.**

## 5. COME CONSERVARE ANGIOX

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Angiox dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Polvere liofilizzata: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Soluzione ricostituita: conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Soluzione diluita: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

La soluzione deve avere una colorazione che va dal limpido al leggermente opalescente, dall'incolore al giallino. Il medico controllerà la soluzione e la eliminerà se sarà scolorita o conterrà particelle.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Angiox

- Il principio attivo è la bivalirudina.
- Ogni flaconcino contiene 250 mg di bivalirudina
- Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 50 mg di bivalirudina.
- Dopo ulteriore diluizione, 1 ml contiene 5 mg di bivalirudina
- Gli eccipienti sono mannitolo e idrossido di sodio (per la regolazione del pH).

### Descrizione dell'aspetto di Angiox e contenuto della confezione

Angiox è una polvere di colore da bianco a biancastro in un flaconcino di vetro.

Angiox è disponibile in astucci da 2 e 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

#### **Produttore**

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
GERMANIA

Per ulteriori informazioni su Angiox, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il: 11/2009**

Informazioni particolareggiate su questo prodotto sono disponibili nel sito Internet dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA, European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu>