

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.

Na reconstitutie bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.

Na dilutie bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie.

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Angiox wordt voorgeschreven als een anticoagulans bij volwassen patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) die primaire PCI ondergaan.

Angiox wordt tevens voorgeschreven voor de behandeling van volwassen patiënten met instabiele angina – myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI) gepland voor dringende of vervroegde interventie.

Angiox dient met aspirine en clopidogrel toegediend te worden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Angiox moet door een arts, gespecialiseerd in acute coronaire zorg of in coronaire interventie procedures, toegediend worden.

#### Dosering

##### *Patiënten die een PCI ondergaan, inclusief primaire PCI*

De aanbevolen dosering van Angiox bij patiënten die PCI ondergaan, is een intraveneuze bolus van 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met een snelheid van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur gedurende op zijn minst de duur van de procedure. De infusie mag tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven indien klinisch verantwoord. Na beëindiging van het infuus van 1,75 mg/kg/uur mag worden doorgegaan met een verminderde infusiedosering van 0,25 mg/kg/uur tot 4-12 uur indien klinisch noodzakelijk.

Na primaire PCI dienen patiënten zorgvuldig gemonitord te worden op tekenen en symptomen die passen bij myocardischemie.

*Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI)*

De aanbevolen startdoserings van Angiox bij patiënten met een ACS is een intraveneuze bolus van 0,1 mg/kg gevolgd door een infuus van 0,25 mg/kg/uur. Patiënten die medisch zullen worden behandeld, mogen het infuus van 0,25 mg/kg/uur voortzetten tot maximum 72 uur.

Als een PCI wordt uitgevoerd, moet een extra bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine worden toegediend voor de procedure en moet het infuus gedurende de hele procedure worden verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur.

Na een PCI kan de lagere infuussnelheid van 0,25 mg/kg/uur gedurende 4 tot 12 uur worden hervat indien klinisch nodig.

Bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) zonder pomp ondergaan, moet het intraveneuze (IV) infuus met bivalirudine worden voortgezet tot het moment van de ingreep. Net voor de ingreep moet een bolus van 0,5 mg/kg worden toegediend, gevolgd door een infuus van 1,75 mg/kg/uur gedurende de ingreep.

Bij patiënten die een CABG-ingreep met pomp ondergaan, moet het IV infuus met bivalirudine worden voortgezet tot 1 uur voor de ingreep. Daarna moet het infuus worden stopgezet en moet de patiënt met niet-gefractioneerde heparine (UFH) worden behandeld.

De veiligheid en de werkzaamheid van een bolusdosis van Angiox alleen werden niet bestudeerd; een bolusdosis wordt dan ook niet aanbevolen, zelfs niet indien een korte PCI-procedure gepland is.

De geactiveerde stollingstijd (ACT) kan gebruikt worden om de activiteit van bivalirudine te evalueren.

Om het risico op lage ACT-waarden te reduceren, moet het gereconstitueerde en het verdunde product goed geschud worden vóór toediening en moet de bolusdosis met een snelle duw intraveneus toegediend worden.

De ACT-waarden 5 minuten na een bolus van bivalirudine bedragen gemiddeld 365 +/- 100 seconden. Indien de 5-minuten ACT-waarde lager is dan 225 seconden, dient een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg toegediend te worden.

Zodra de ACT-waarde hoger is dan 225 seconden, is geen verdere opvolging noodzakelijk indien de 1,75 mg/kg infusie dosis juist werd toegediend.

De arteriële katheter kan verwijderd worden 2 uur na stopzetting van de infusie van bivalirudine zonder verdere ACT monitoring.

*Nierinsufficiëntie*

Angiox is tegenaangewezen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en ook bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie hoeft de ACS-dosering (bolus 0,1 mg/kg /infuus 0,25 mg/kg/uur) niet te worden aangepast.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR 30-59 ml/min) die een PCI moeten ondergaan (en al dan niet worden behandeld met bivalirudine voor een ACS), moet de infuussnelheid verlaagd worden tot 1,4 mg/kg/uur. De bolusdosis, volgens de dosering beschreven hierboven onder ACS of PCI, dient niet gewijzigd te worden.

Tijdens de PCI wordt monitoring van de stollingstijd, zoals de ACT, aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De ACT moet 5 minuten na de bolusdosis gecontroleerd worden. Indien de ACT lager is dan 225 seconden, moet een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg toegediend worden en moet de ACT opnieuw gemeten worden 5 minuten na toediening van de tweede bolusdosis.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing vereist. Farmacokinetische studies tonen aan dat het levermetabolisme van bivalirudine beperkt is; bijgevolg werden de veiligheid en de werkzaamheid van bivalirudine niet specifiek bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### *Ouderen*

Er dient voorzichtigheid betracht te worden bij ouderen vanwege de leeftijdgerelateerde afname van de nierfunctie.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Angiox bij kinderen jonger dan 18 jaar.

#### *Gebruik met andere anticoagulansbehandeling*

Bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergaan, dient voorafgaand aan ziekenhuisopname standaard als bijkomende behandeling clopidogrel te worden gegeven en mag voorafgaand aan ziekenhuisopname vroege toediening van UFH plaatsvinden (zie rubriek 5.1).

Angiox mag worden gestart 30 minuten na stopzetting van intraveneus toegediende niet-gefractioneerde heparine, of 8 uur na stopzetting van subcutaan toegediende laagmoleculaire heparine.

Angiox kan gebruikt worden in combinatie met een GP IIb/IIIa remmer. Zie rubriek 5.1 voor nadere informatie met betrekking tot het gebruik van bivalirudine met of zonder een GP IIb/IIIa remmer.

#### Methode van toediening

Angiox is bedoeld voor intraveneus (IV) gebruik.

Angiox dient in eerste instantie te worden gereconstitueerd tot een oplossing van 50 mg/ml bivalirudine. De gereconstitueerde stof dient dan verder te worden verdund in een totaal volume van 50 ml om te komen tot een oplossing van 5 mg/ml bivalirudine.

Het gereconstitueerde en verdunde product dient vervolgens grondig vermengd te worden alvorens te worden toegediend.

Zie rubriek 6.6 voor de volledige instructies met betrekking tot de methode van toediening.

Angiox wordt toegediend als een regime op basis van gewicht en bestaat uit een initiële bolus (door een snelle intraveneuze push), gevolgd door een IV-infusie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Angiox is tegenaangewezen bij patiënten met:

- een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen, of voor de hirudines.
- een actieve bloeding of een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van hemostasestoornissen en/of irreversibele stollingsstoornissen.
- ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- subacute bacteriële endocarditis.
- ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Angiox is niet bestemd voor intramusculair gebruik. Niet intramusculair toedienen.

### Bloeding

De patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden voor symptomen en tekens van bloeding tijdens de behandeling, vooral als bivalirudine gecombineerd wordt met een ander anticoagulans (zie rubriek 4.5). Hoewel de meeste bloedingen in associatie met bivalirudine optreden op de plaats van de arteriële punctie bij patiënten die een PCI ondergaan, kan de bloeding op om het even welke plaats tijdens de behandeling optreden. Onverklaarde dalingen in hematocriet, hemoglobine of bloeddruk kunnen wijzen op een bloeding. De behandeling moet stopgezet worden als er een bloeding wordt waargenomen of vermoed.

Er is geen bekend antidotum voor bivalirudine, maar zijn effect vermindert snel ( $T_{1/2}$  35 tot 40 minuten).

### Gelijktijdige toediening met bloedplaatjesremmers of anticoagulantia

Er kan verwacht worden dat gecombineerd gebruik van anticoagulantia het bloedingsrisico laat toenemen (zie rubriek 4.5) Als bivalirudine gecombineerd wordt met een bloedplaatjesremmer of een anticoagulans, dan moeten de klinische en biologische hemostaseparameters regelmatig worden gecontroleerd.

Bij patiënten die warfarine innemen en bovendien met bivalirudine worden behandeld, dient het gebruik van de International Normalised Ratio (INR) in overweging genomen te worden om ervoor te zorgen dat na het staken van de bivalirudinebehandeling de gehalten weer terugkeren naar die van voor de behandeling.

### Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties worden soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $\leq 1/100$ ) gerapporteerd in klinische studies. De nodige voorbereidingen moeten genomen worden om hiermee om te gaan. De patiënten moeten geïnformeerd worden van de vroegtijdige tekens van overgevoeligheidsreacties inclusief netelroos, veralgemeende urticaria, spanning op de borst, wheezing, hypotensie en anafylaxie. In geval van shock, moeten de huidige medische standaarden voor de behandeling van shock toegepast worden. Anafylaxie, inclusief anafylactische shock met fatale afloop werd zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ) in de post-marketing ervaring gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Een therapiegebonden positieve antilichaamtiter tegen bivalirudine is zeldzaam en werd niet geassocieerd met klinische aanwijzingen van allergische of anafylactische reacties. Voorzorg moet in acht genomen worden bij patiënten die vroeger behandeld werden met lepirudine en die antilichamen tegen lepirudine ontwikkelden.

### Acute stenttrombose

Acute stenttrombose (< 24 uur) is waargenomen bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen en **deze** werd behandeld met Target Vessel Revascularisation (TVR) (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Patiënten dienen ten minste 24 uur in een instelling te verblijven waar men in staat is ischemische complicaties te behandelen en dienen na primaire PCI zorgvuldig gemonitord te worden op tekenen en symptomen die passen bij myocardischemie.

### Brachytherapie

Intra-procedurele trombusvorming werd waargenomen tijdens gamma brachytherapie procedures met Angiox.

Angiox moet met voorzorg gebruikt worden tijdens bèta brachytherapie procedures.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactiestudies werden uitgevoerd met plaatjesaggregatieremmers, inclusief acetylsalicylzuur, ticlopidine, clopidogrel, abciximab, eptifibatide, of tirofiban. De resultaten wijzen niet op farmacodynamische interacties met deze geneesmiddelen.

Op basis van de kennis van hun werkingsmechanisme, kan men verwachten dat het gecombineerd gebruik van anticoagulantia (heparine, warfarine, trombololytica of plaatjesaggregatieremmers) het bloedingsrisico zal verhogen.

In elk geval moeten de klinische en biologische hemostaseparameters regelmatig gecontroleerd worden als bivalirudine gecombineerd wordt met een plaatjesaggregatieremmer of een anticoagulant medicijn.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of weinig toereikende gegevens over het gebruik van bivalirudine bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Angiox dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met bivalirudine vereist.

##### Borstvoeding

Het is onbekend of bivalirudine uitgescheiden wordt in de moedermelk. Angiox moet met voorzorg toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In alle klinische studies werden gegevens in verband met bloedingen apart van de andere bijwerkingen verzameld. Deze gegevens zijn samengevat in Tabel 8, samen met de definities van bloedingen die bij elke studie werden gebruikt.

De HORIZONS-studie (*STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen*)

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op een klinische studie met bivalirudine bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen; 1800 patiënten werden gerandomiseerd naar bivalirudine alleen, 1.802 patiënten werden gerandomiseerd naar heparine plus GP IIb/IIIa remmer. In de groep heparine plus GP IIb/IIIa remmer werden vaker ernstiger bijwerkingen gerapporteerd dan in de groep die behandeld werd met bivalirudine.

In totaal 55,1% van de patiënten die bivalirudine kregen, ondervond minstens één bijwerking en 8,7% ondervond een bijwerking. De bijwerkingen voor bivalirudine worden in Tabel 1 vermeld volgens systeem/orgaanklasse. De incidentie van stenttrombose binnen de eerste 24 uur was 1,5% bij patiënten die bivalirudine kregen, vergeleken met 0,3% bij patiënten die UFH plus GP IIb/IIIa remmer kregen ( $p=0,0002$ ). Er deden zich twee sterfgevallen voor na acute stenttrombose, 1 in elke groep van de studie. De incidentie van stenttrombose tussen 24 uur en 30 dagen was 1,2% bij patiënten die bivalirudine kregen, vergeleken met 1,9% bij patiënten die UFH plus GP IIb/IIIa kregen ( $p=0,1553$ ). Er deden zich in totaal 17 sterfgevallen voor na subacute stenttrombose, 3 in de bivalirudine-groep en 14 in de UFH plus GP IIb/IIIa-groep. Er was geen statisch significant verschil in de cijfers voor stenttrombose tussen de behandelgroepen bij 30 dagen ( $p=0,3257$ ) en 1 jaar ( $p=0,7754$ ).

##### *Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling*

In de HORIZONS-studie kwamen zowel ernstige als lichte bloedingen vaak voor ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ). De incidentie van ernstige en lichte bloedingen was significant lager bij patiënten die bivalirudine kregen in vergelijking met patiënten die heparine plus een GP IIb/IIIa remmer kregen. De incidentie van ernstige bloedingen staat vermeld in Tabel 8. Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent

voor op de canulepunctieplaats. Het meest frequente voorval was een hematoom <5 cm op de punctieplaats.

In de HORIZONS-studie werd trombocytopenie gerapporteerd bij 26 (1,6%) van de patiënten die bivalirudine kregen en bij 67 (3,9%) van de patiënten die heparine plus een GP IIb/IIIa remmer kregen. Alle patiënten die bivalirudine kregen, kregen tegelijkertijd aspirine, op één na alle patiënten kregen clopidogrel en 15 kregen tevens een GP IIb/IIIa remmer.

**Tabel 1. HORIZONTALS-studie; gegevens over bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000</math> to <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Zelden <math>\geq 1/10.000</math> to <math>\leq 1/1.000</math></b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie, Trombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reactie en shock, inclusief meldingen met fatale afloop	
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding	Hoofdpijn
Hartaandoeningen		Angina pectoris, coronaire slagadertrombose	
Bloedvataandoeningen	Ernstige bloedingen ongeacht plaats, inclusief meldingen met fatale afloop, lichte bloedingen	Hematoom, hypotensie	Vasculair pseudoaneurysma
Maagdarmsstelselaandoeningen		Retroperitoneale bloeding, haematemesis, gastro-intestinale bloeding, melaena, misselijkheid	Slokdarmbloeding, peritoneale bloeding, braken
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hemoptyse, epistaxis, pulmonale bloeding	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Ecchymosis		Rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Liespijn
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Coronaire stenttrombose inclusief meldingen met fatale afloop, hematoom ter hoogte van de injectieplaats, bloeding ter hoogte van de	Reperfusieletsel (geen of langzame terugvloeiing, contusie)	

Systeem/orgaanklassen	Vaak ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ to $\leq 1/100$ )	Zelden $\geq 1/10.000$ to $\leq 1/1.000$
	injectieplaats		
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie	

De ACUITY Studie (Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI))

De volgende gegevens over bijwerkingen zijn afkomstig van een klinische studie met bivalirudine bij 13.819 patiënten met een ACS; 4.612 werden gerandomiseerd naar bivalirudine alleen, 4.604 naar bivalirudine plus een GP IIb/IIIa-remmer en 4.603 naar hetzij niet-gefractioneerde heparine hetzij enoxaparine plus GP IIb/IIIa remmer. De bijwerkingen waren frequenter bij vrouwen en bij patiënten ouder dan 65 jaar zowel in de groep onder bivalirudine als in de controlegroepen onder heparine dan bij mannelijke of jongere patiënten.

Bijna 23,3% van de patiënten die bivalirudine kregen, vertoonde minstens één nevenwerking en 2,1% vertoonde een bijwerking. Bijwerkingen voor bivalirudine worden vermeld volgens systeem-/orgaanklassen in Tabel 1.

*Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling*

In ACUITY werden de gegevens in verband met de bloedingen apart van de andere bijwerkingen verzameld.

ACUITY ernstige bloeding werd gedefinieerd als een van de volgende: intracraniale of retroperitoneale bloeding, oogbloeding, bloeding op de punctieplaats waarvoor een radiologische of chirurgische interventie nodig was, hematoom  $\geq 5$ cm diameter op de punctieplaats, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 4$  g/dl zonder een duidelijke bloedingsbron, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 3$  g/dl met een duidelijke bloedingsbron, heringreep wegens bloeding of transfusie van een bloedproduct. Een lichte bloeding werd gedefinieerd als elke waargenomen bloeding die niet voldeed aan de criteria voor een ernstige bloeding. Lichte bloedingen kwamen zeer vaak voor ( $\geq 1/10$ ) en ernstige bloedingen kwamen vaak voor ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ).

Gegevens omtrent ernstige bloedingen worden getoond in tabel 8 voor de ITT-groep en in tabel.10 voor de groep per-protocol (patiënten die clopidogrel en aspirine kregen). Zowel ernstige als lichte bloedingen waren beduidend minder frequent in de groep met bivalirudine alleen dan in de groepen met heparine plus GP IIb/IIIa remmer en bivalirudine plus GP IIb/IIIa remmer. Een soortgelijke daling van de incidentie van bloedingen werd waargenomen bij patiënten die werden overgeschakeld van heparinetherapie op bivalirudine (N = 2.078).

Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor ter hoogte van de inbrengplaats van de katheter. Andere minder frequent waargenomen bloedingsplaatsen met meer dan 0,1% (soms) bloedingen omvatten “andere” punctieplaatsen, retroperitoneaal, gastro-intestinaal, oor, neus of keel.

Trombocytopenie werd gerapporteerd bij 10 patiënten die met bivalirudine werden behandeld en deelnamen aan de ACUITY-studie (0,1%). De meeste van deze patiënten kregen tevens acetylsalicylzuur en clopidogrel, 6 van de 10 patiënten kregen tevens een GP IIb/IIIa-remmer. Het sterftcijfer bij deze patiënten was nihil.



	de injectieplaats			
--	----------------------	--	--	--

### De REPLACE-2 Studie (Patiënten die een PCI ondergingen)

De volgende gegevens in verband met de bijwerkingen zijn gebaseerd op een klinische studie met bivalirudine bij 6.000 patiënten die een PCI ondergingen en waarvan de helft behandeld werd met bivalirudine (REPLACE-2). De bijwerkingen waren frequenter bij vrouwen en bij patiënten ouder dan 65 jaar zowel in de groep onder bivalirudine als in de controlegroepen onder heparine dan bij mannelijke of jongere patiënten.

Bijna 30% van de patiënten die bivalirudine kregen, vertoonde minstens één nevenwerking en 3% vertoonde een bijwerking. De bijwerkingen voor bivalirudine worden vermeld volgens systeem-/orgaanklassen in Tabel 3.

#### *Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling*

In REPLACE-2 werden de gegevens in verband met de bloedingen apart van de andere bijwerkingen verzameld. Gegevens betreffende ernstige bloedingen van de bestudeerde groep intent-to-treat worden getoond in Tabel 8.

Een ernstige bloeding werd gedefinieerd als het optreden van één van de volgende fenomenen: intracraniale bloeding, retroperitoneale bloeding, bloedverlies waarvoor een transfusie van minstens twee eenheden vol bloed of geconcentreerde rode bloedcellen nodig was, of een bloeding met een daling van de hemoglobinespiegel met meer dan 3 g/dl, of een daling van de hemoglobinespiegel groter dan 4 g/dl (of 12% in hematocriet) zonder dat de plaats van bloeding kon worden geïdentificeerd. Een lichte bloeding werd gedefinieerd als elke waargenomen bloeding die niet voldeed aan de criteria voor een ernstige bloeding. Lichte bloedingen kwamen zeer vaak voor ( $\geq 1/10$ ) en ernstige bloedingen kwamen vaak voor ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ).

Zowel lichte als ernstige bloedingen waren beduidend minder frequent met bivalirudine dan in de vergelijkende groep met heparine plus GP IIb/IIIa remmer. Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor ter hoogte van de inbrengeplaats van de katheter (zie Tabel 5). Andere minder frequent waargenomen bloedingsplaatsen met meer dan 0,1% (soms) bloedingen omvatten “andere” punctieplaatsen, retroperitoneaal, gastro-intestinaal, oor, neus of keel.

In REPLACE-2 trad trombocytopenie op bij 20 patiënten die met bivalirudine werden behandeld (0,7%). De meeste van deze patiënten kregen tegelijkertijd aspirine en clopidogrel, en 10 van de 20 patiënten kregen tevens een GP IIb/IIIa remmer. Het sterftcijfer bij deze patiënten was nul.

**Tabel 3. REPLACE-2 klinische studie; gegevens van bijwerkingen**

<b>Systeem-/orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000 tot ≤1/100)</b>	<b>Zelden ≥1/10.000 tot ≤1/1.000</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, anemie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reactie en shock, inclusief meldingen met fatale afloop	
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn	Intracraniale bloeding
Oor en labyrintaandoeningen				Oorbloeding
Hartaandoeningen			Angina pectoris, pericardiale bloeding, ventriculaire tachycardie, bradycardie	
Bloedvataandoeningen	Lichte bloedingen ongeacht plaats	Ernstige bloedingen ongeacht plaats, inclusief meldingen met fatale afloop, trombose inclusief meldingen met fatale afloop	Hypotensie, vasculaire stoornis, vasculaire afwijking	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen			Epistaxis, faryngeale bloeding, dyspnoe, hemoptoe	
Maagdarmsstelselaandoeningen			Nausea, tandvleesbloeding, braken, retroperineals bloeding, gastro-intestinale bloeding	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Rash, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Rugpijn	
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Bloeding ter hoogte van de injectieplaats, pijn ter hoogte van de injectieplaats, thoracale pijn, bloeding op de injectieplaats	

## 4.9 Overdosering

In klinische studies werden gevallen gerapporteerd van overdosering tot 10-maal de aanbevolen dosering. Ook werden gevallen van éénmalige toediening van een bivalirudinebolus tot 7,5 mg/kg gerapporteerd. In sommige gevallen van gerapporteerde overdosering werd bloeding waargenomen.

In geval van overdosering, moet de behandeling met bivalirudine onmiddellijk stopgezet worden en moet de patiënt strikt opgevolgd worden voor tekens van bloeding.

In geval van een ernstige bloeding, moet de behandeling met bivalirudine onmiddellijk stopgezet worden. Er is geen bekend antidotum voor bivalirudine, maar bivalirudine is hemodialyseerbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Directe trombine remmers, ATC code: B01AE06.

Angiox bevat bivalirudine, een directe en specifieke trombine remmer, die zich bindt zowel aan de katalytische zone als aan de anion-bindende exosite van het oplosbare en trombus-gebonden trombine.

Trombine speelt een centrale rol in het trombotisch proces; het splitst fibrinogeen in fibrine monomeren en activeert Factor XIII tot Factor XIIIa, waardoor fibrine een covalent gekruist netwerk kan maken dat de trombus stabiliseert. Trombine activeert ook Factoren V en VIII, wat de verdere trombusvorming stimuleert, en activeert de plaatjes, wat de aggregatie en de afgifte van granules stimuleert. Bivalirudine inhibeert al deze effecten van trombine.

De binding van bivalirudine aan trombine, en bijgevolg zijn activiteit, is reversibel aangezien trombine de Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> binding van bivalirudine traag afsplitst, wat leidt tot een herstel van de functie van de actieve site van trombine. Bijgevolg werkt bivalirudine initieel als een volledige niet-competitieve remmer van trombine, maar geleidelijk evolueert het tot een competitieve remmer die de initieel geïnhibeerde trombinemoleculen toelaat om te interageren met andere stollingssubstraten, zodat de stolling op gang komt indien nodig.

*In vitro* studies toonden aan dat bivalirudine zowel het oplosbare (vrije) als het trombus-gebonden trombine inhibeert. Bivalirudine blijft actief en wordt niet geneutraliseerd door de producten van de plaatjessecretie.

*In vitro* studies toonden ook aan dat bivalirudine de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), de trombinetijd (TT) en de protrombinetijd (PT) van normaal humaan plasma op een concentratie-afhankelijke manier verlengt en dat bivalirudine de plaatjesaggregatierepons tegen sera van patiënten met antecedenten van heparine-geïnduceerd trombocytopenie/trombose syndroom (HIT/HITTS) niet induceert.

Bij gezonde vrijwilligers en patiënten, vertoont bivalirudine een dosis- en concentratie-afhankelijke antistollingsactiviteit zoals blijkt uit de verlenging van de ACT, aPTT, PT, INR en TT. De intraveneuze toediening van bivalirudine induceert een meetbare anticoagulatie binnen enkele minuten.

De farmacodynamische effecten van bivalirudine kunnen geëvalueerd worden aan de hand van de antistollingsparameters inclusief de ACT. De ACT waarde is positief gecorreleerd met de dosis en de plasmaconcentratie van het toegediende bivalirudine. De gegevens van 366 patiënten tonen aan dat de ACT niet beïnvloed is door de gelijktijdige behandeling met een GP IIb/IIIa remmer.

In de klinische studies bleek bivalirudine een adequate anticoagulatie te bieden tijdens de PCI procedures.

De HORIZONS-studie was een prospectieve, enkelblinde, gerandomiseerde studie, uitgevoerd met twee groepen in meerdere centra om de veiligheid en werkzaamheid van bivalirudine vast te stellen voor STEMI-patiënten die een primaire PCI-strategie ondergingen met stentimplantatie met ofwel een paclitaxel-eluting stent met langzame afgifte (TAXUS™) ofwel een verder identieke onbedekte metalen stent (Express2™). In totaal 3602 patiënten werden gerandomiseerd naar hetzij bivalirudine (1800 patiënten), hetzij niet-gefractioneerde heparine plus een GP IIb/IIIa remmer (1802 patiënten). Alle patiënten kregen aspirine en clopidogrel, waarbij twee keer zoveel patiënten (ongeveer 64%) een startdosering van 600 mg clopidogrel kregen tegenover een startdosering van 300 mg clopidogrel. Ongeveer 66% van de patiënten werd van te voren behandeld met niet-gefractioneerde heparine.

De dosering bivalirudine die werd gebruikt in HORIZONS was gelijk aan de dosering die werd gebruikt in de REPLACE-2-studie (een bolus van 0,75 mg/kg, gevolgd door een infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur). Een totaal van 92,9% van de behandelde patiënten onderging PCI als primaire behandelstrategie.

De analyse en resultaten uit de HORIZONS-studie na 30 dagen voor de totale (ITT-)groep wordt weergegeven in tabel 4. De resultaten na jaar 1 waren consistent met de resultaten na 30 dagen.

Definities en resultaten uit de HORIZONS-studie betreffende bloedingen worden weergegeven in tabel 8.

**Tabel 4. Resultaten HORIZONS 30-dagenstudie (intent-to-treat groep)**

Eindpunt	Bivalirudine (%)	Niet-gefractioneerde heparine + GP IIb/IIIa remmer (%)	Relatief risico [95% CI]	p-waarde*
	N = 1.800	N = 1.802		
<b><u>30 dagen samengesteld</u></b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Ernstige bloeding <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Ischemie-componenten</b>				
Alle veroorzaken overlijden	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reïnfarct	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularisatie ischemisch doelbloedvat	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Beroerte	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

\*Superioriteit p-waarde. <sup>1</sup> Major Adverse Cardiac Ischaemic Event (MACE) is gedefinieerd als de incidentie van één van de volgende zaken: overlijden, reïnfarct, beroerte of revascularisatie ischemisch doelbloedvat. <sup>2</sup> Ernstige bloeding werd gedefinieerd volgens de ACUITY-bloedingsschaal.

De ACUITY Studie (Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI))

De ACUITY-studie was een prospectieve, gerandomiseerde studie van bivalirudine met of zonder GP IIb/IIIa-remmer (respectieve groepen B en C) versus niet-gefractioneerde heparine of enoxaparine met een GP IIb/IIIa-remmer (Groep A) bij 13.819 hoogrisicopatiënten voor een ACS.

In de groepen B en C van de ACUITY-studie was de aanbevolen dosis bivalirudine een aanvankelijke IV bolus van 0,1 mg/kg na randomisatie, gevolgd door een continu IV infuus van 0,25 mg/kg/uur tijdens de angiografie of als het klinisch gerechtvaardigd was.

Bij patiënten die een PCI ondergingen werd een extra IV bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine toegediend en werd de IV infuussnelheid verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur.

In groep A van de ACUITY-studie werd UFH of enoxaparine toegediend in overeenstemming met de relevante richtlijnen voor de behandeling van ACS bij patiënten met UA en NSTEMI. De patiënten in de groepen A en B werden ook gerandomiseerd naar een GP IIb/IIIa-remmer, ofwel vooraf, bij de randomisatie (vóór de angiografie) ofwel op het tijdstip van de PCI. In totaal kregen 356 (7,7%) patiënten die naar groep C waren gerandomiseerd ook een GP IIb/IIIa-remmer.

De kenmerken van de hoogrisicopatiënten van de ACUITY-populatie bij wie binnen 72 uur een angiografie vereist was, waren vergelijkbaar in de drie behandelingsgroepen. Ongeveer 77% van de patiënten had recurrenente ischemie, ongeveer 70% had dynamische ECG-veranderingen of verhoogde cardiale biomerkers, ongeveer 28% had diabetes en ongeveer 99% van de patiënten onderging binnen 72 uur een angiografie.

Na de angiografische evaluatie werden de patiënten verdeeld over een medicamenteuze behandeling (33%), PCI (56%) of CABG (11%). De aanvullende plaatjesremmers die in de studie werden gebruikt waren aspirine en clopidogrel.

De primaire analyse en resultaten van ACUITY na 30 dagen en 1 jaar voor de totale (ITT) populatie en voor de patiënten die aspirine en clopidogrel kregen volgens het protocol (vóór angiografie of PCI) worden in Tabellen 5 en 6 getoond.

**Tabel 5. ACUTY klinische studie; verschillen in risico na 30 dagen en na 1 jaar voor het samengestelde eindpunt van ischemie en zijn componenten voor de totale populatie (ITT)**

	<b>Totale populatie (ITT)</b>				
	<b>Groep A UFH/enox +GPIIb/IIIa remmer (N=4603) %</b>	<b>Groep B bival +GPIIb/IIIa remmer (N=4604) %</b>	<b>B – A Verschil in risico (95% CI)</b>	<b>Groep C bival alleen (N=4612) %</b>	<b>C – A Verschil in risico (95% CI)</b>
<b>30-dagen</b>					
<b>Ischemie samenge- steld</b>	7.3	7.7	0.48 (-0.60, 1.55)	7.8	0.55 (-0.53, 1.63)
<b>Overlijden</b>	1.3	1.5	0.17 (-0.31, 0.66)	1.6	0.26 (-0.23, 0.75)
<b>MI</b>	4.9	5.0	0.04 (-0.84, 0.93)	5.4	0.45 (-0.46, 1.35)
<b>Niet- geplande revasc.</b>	2.3	2.7	0.39 (-0.24, 1.03)	2.4	0.10 (-0.51, 0.72)
<b>1-jaar</b>					
<b>Ischemie samenge- steld</b>	15.3	15.9	0.65 (-0.83, 2.13)	16.0	0.71 (-0.77, 2.19)
<b>Overlijden</b>	3.9	3.8	0.04 (-0.83, 0.74)	3.7	-0.18 (-0.96, 0.60)
<b>MI</b>	6.8	7.0	0.19 (-0.84, 1.23)	7.6	0.83 (-0.22, 1.89)
<b>Niet- geplande revasc.</b>	8.1	8.8	0.78 (-0.36, 1.92)	8.4	0.37 (-0.75, 1.50)

**Tabel 6. ACUITY klinische studie; verschillen in risico na 30 dagen en na 1 jaar voor het samengestelde eindpunt van ischemie en zijn componenten voor patiënten die aspirine en clopidogrel kregen volgens het protocol\***

	Patiënten die aspirine & clopidogrel kregen volgens het protocol				
	Groep A UFH/enox +GPIIb/IIIa remmer (N=2.842) %	Groep B bival +GPIIb/IIIa remmer (N=2.924) %	B – A Verschil in risico (95% CI)	Groep C bival alleen (N=2.911) %	C – A Verschil in risico (95% CI)
<b>30-dagen</b>					
<b>Ischemie samenge- steld</b>	7.4	7.4	0.03 (-1.32, 1.38)	7.0	-0.35 (-1.68, 0.99)
<b>Overlijden</b>	1.4	1.4	-0.00 (-0.60, 0.60)	1.2	-0.14 (-0.72, 0.45)
<b>MI</b>	4.8	4.9	0.04 (-1.07, 1.14)	4.7	-0.08 (-1.18, 1.02)
<b>Niet- geplande revasc.</b>	2.6	2.8	0.23 (-0.61, 1.08)	2.2	-0.41 (-1.20, 0.39)
<b>1-jaar</b>					
<b>Ischemie samenge- steld</b>	16.1	16.8	0.68 (-1.24, 2.59)	15.8	-0.35 (-2.24, 1.54)
<b>Overlijden</b>	3.7	3.9	0.20 (-0.78, 1.19)	3.3	-0.36 (-1.31, 0.59)
<b>MI</b>	6.7	7.3	0.60 (-0.71, 1.91)	6.8	0.19 (-1.11, 1.48)
<b>Niet- geplande revasc.</b>	9.4	10.0	0.59 (-0.94, 2.12)	8.9	-0.53 (-2.02, 0.96)

\*clopidogrel voorafgaand aan angiografie of PCI

De incidentie van bloedingsvoorvallen op de ACUITY-schaal en de TIMI-schaal tot op dag 30 voor de groep intent-to-treat wordt getoond in tabel 8. De incidentie van bloedingsvoorvallen op de ACUITY-schaal en de TIMI-schaal tot op dag 30 voor de groep per-protocol wordt getoond in tabel 9. Het voordeel van bivalirudine boven UFH/enoxaparine plus GP IIb/IIIa remmer wat betreft bloedingsvoorvallen werd alleen geobserveerd in de groep bivalirudine monotherapie.

#### De REPLACE-2-studie (Patiënten die PCI ondergaan)

De 30-dagen-resultaten gebaseerd op viervoudige en drievoudige eindpunten uit een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met meer dan 6000 patiënten die PCI ondergingen (REPLACE-2) worden weergegeven in tabel 7. Definities en resultaten betreffende bloedingen worden weergegeven in tabel 8.

**Tabel 7. REPLACE-2-studieresultaten: 30-dagen-eindpunten (groepen intent-to-treat en per-protocol)**

Eindpunt	Intent-to-treat		Per-protocol	
	bivalirudine (N=2.994) %	heparine + GP IIb/IIIa remmer (N=3.008) %	bivalirudine (N=2.902) %	heparine + GP IIb/IIIa remmer (N=2.882) %
Viervoudig eindpunt	9,2	10,0	9,2	10,0
Drievoudig eindpunt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componenten:				
Overlijden	0,2	0,4	0,2	0,4
Myocardinfarct	7,0	6,2	7,1	6,4
Ernstige bloeding** (op basis van non-TIMI criteria - zie rubriek 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Urgente revascularisatie	1,2	1,4	1,2	1,3

\* met uitzondering van component ernstige bloeding. \*\*p<0,001

**Tabel 8. Cijfers ernstige bloeding in klinische studies met betrekking tot bivalirudine 30-dagen-eindpunten voor intent-to-treat groepen**

	Bivalirudine (%)			Bival + GP IIb/IIIa remmer (%)	UFH/Enox <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa remmer (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2.994	N = 4.612	N = 1.800	N = 4.604	N = 3.008	N = 4.603	N = 1.802
<b>Protocol-gedefiniëerde ernstige bloeding</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>TIMI Ernstige (niet-CABG) bloeding</b>	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoxaparine werd alleen in ACUITY gebruikt als comparator.

**Tabel 9. ACUITY studie; bloedingsvoorvallen tot op dag 30 voor populatie van patiënten die aspirine en clopidogrel kregen volgens het protocol\***

	UFH/enox + GP IIb/IIIa remmer (N= 2.842) %	Bival + GP IIb/IIIa remmer (N=2.924) %	Alleen bival (N=2.911) %
Ernstige bloeding ACUITY-schaal	5,9	5,4	3,1
Ernstige bloeding TIMI-schaal	1,9	1,9	0,8

\* clopidogrel vóór de angiografie of vóór de PCI

## Definities van bloedingen

REPLACE-2 ernstige bloeding werd gedefinieerd als het optreden van één van de volgende typen bloedingen: intracraniale bloeding, retroperitoneale bloeding, bloedverlies leidend tot een bloedtransfusie van minstens twee eenheden volledig bloed of verpakte rode bloedcellen, of een bloeding resulterend in een hemoglobinedaling van meer dan 3 g/dl, of een hemoglobinedaling van meer dan 4 g/dl (of 12% hematocriet) zonder geïdentificeerde bloedingsbron.

ACUITY ernstige bloeding werd gedefinieerd als een van de volgende: intracraniale of retroperitoneale bloeding, oogbloeding, bloeding op de punctieplaats waarvoor een radiologische of chirurgische interventie nodig was, hematoom  $\geq 5$  cm diameter op de punctieplaats, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 4$  g/dl zonder een duidelijke bloedingsbron, daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 3$  g/dl met een duidelijke bloedingsbron, heringreep wegens bloeding, transfusie van een of ander bloedproduct.

Ernstige bloeding in de HORIZONS-studie werd ook gedefinieerd volgens de ACUITY-schaal. TIMI ernstige bloeding werd gedefinieerd als een intracraniale bloeding of een daling van de hemoglobineconcentratie  $\geq 5$  g/dl.

### Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en heparine-geïnduceerd trombocytopenie-trombose syndroom (HIT/HITTS)

Klinische studies bij een klein aantal patiënten hebben beperkte informatie over het gebruik van Angiox bij patiënten met HIT/HITTS opgeleverd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van bivalirudine werden geëvalueerd en bleken lineair te zijn bij patiënten die een Percutane Coronaire Interventie ondergaan en bij patiënten met ACS.

Absorptie: De biodisponibiliteit van bivalirudine voor intraveneus gebruik is volledig en onmiddellijk. De gemiddelde steady-state concentratie van bivalirudine na een constante intraveneuze infusie van 2,5 mg/kg/u is 12,4  $\mu\text{g/ml}$ .

Distributie: Bivalirudine wordt snel verdeeld tussen het plasma en het extracellulair vocht. Het steady-state distributievolume is 0,1 l/kg. Bivalirudine bindt zich niet aan plasmaproteïnen (buiten trombine) of aan de rode bloedcellen.

Biotransformatie: Als peptide verwacht men dat bivalirudine een katabolisatie ondergaat tot zijn samenstellende aminozuren, met daaropvolgende recycling van het aminozuur in de lichaamsspool. Bivalirudine wordt gemetaboliseerd door proteasen, inclusief trombine. De belangrijkste metaboliet als gevolg van de afsplitsing van de Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> binding van de N-terminale sequentie door trombine is niet actief omwille van het verlies van affiniteit voor de katalytische actieve site van trombine. Ongeveer 20% van bivalirudine wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

Eliminatie: Het concentratie-tijd profiel na intraveneuze toediening wordt goed beschreven door een twee-compartimenteel model. De eliminatie volgt een eerste-orde-kinetiek met een eliminatiehalfleven van  $25 \pm 12$  minuten bij patiënten met een normale nierfunctie. De overeenstemmende klaring is  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg.

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van bivalirudine werd niet bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie maar men verwacht geen wijziging aangezien bivalirudine niet gemetaboliseerd wordt door leverenzymen zoals de cytochroom P-450 isozymen.

Nierinsufficiëntie: De systemische klaring van bivalirudine vermindert met de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). De klaring van bivalirudine is vergelijkbaar bij patiënten met normale nierfunctie en bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. De klaring is verminderd met ongeveer 20%

bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie, en met 80% bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse (Tabel 10).

**Tabel 10. Farmacokinetische parameters voor bivalirudine bij patiënten met normale en verstoorde nierfunctie.**

Nierfunctie (GFR)	Klaring (ml/min/kg)	Halfleven (minuten)
Normale nierfunctie ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Lichte nierinsufficiëntie (60-89 ml/min)	3,4	22
Matige nierinsufficiëntie (30-59 ml/min)	2,7	34
Ernstige nierinsufficiëntie (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialyse-afhankelijke patiënten (off-dialysis)	1,0	3,5 uur

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, moeten de stollingsparameters zoals de ACT opgevolgd worden tijdens de behandeling met Angiox.

Ouderen: De farmacokinetiek werd geëvalueerd bij bejaarde patiënten in het kader van een renale farmacokinetische studie. Dosisaanpassingen in deze leeftijdsgroep moeten gebaseerd zijn op de nierfunctie, zie rubriek 4.2.

Geslacht: Er zijn geen effecten van het geslacht op de farmacokinetiek van bivalirudine.

Gewicht: De dosis van bivalirudine wordt aangepast volgens het lichaamsgewicht in mg/kg.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit.

De toxiciteit bij dieren bij herhaalde of continue blootstelling (1 dag tot 4 weken bij een blootstelling tot 10 maal de klinische steady state plasmaspiegels) was beperkt tot overdreven farmacologische effecten. De vergelijking van de studies met enkelvoudige en herhaalde dosissen toonde aan dat de toxiciteit vooral verband hield met de duur van blootstelling. Alle ongewenste primaire en secundaire effecten als gevolg van een overdreven farmacologische activiteit, waren reversibel. Ongewenste bijwerkingen als gevolg van een langdurige fysiologische stress als respons op een niet-homeostatische stollingstoestand, werden niet waargenomen na een korte blootstelling die vergelijkbaar is met deze bij klinisch gebruik, zelfs bij veel hogere dosissen.

Bivalirudine is bestemd voor kortstondige toediening en bijgevolg zijn er geen gegevens beschikbaar over het carcinogeen vermogen van bivalirudine op lange termijn. Maar bivalirudine was niet mutageen of clastogeen in de standaardstudies voor dergelijke effecten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol  
Natriumhydroxide oplossing (voor pH aanpassing).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende geneesmiddelen mogen niet toegediend worden in dezelfde intraveneuze lijn als bivalirudine aangezien ze aanleiding geven tot de vorming van een nevel, de vorming van micropartikels of van een macroscopische neerslag; alteplase, amiodaron HCl, amfotericine B,

chloorpromazine HCl, diazepam, prochlorperazine edisylaat, reteplase, streptokinase en vancomycine HCl.

De volgende zes geneesmiddelen vertonen dosisconcentratie incompatibiliteit met bivalirudine. Tabel 11 geeft een overzicht van de bekende compatibele en incompatibele concentraties van deze bestanddelen. De geneesmiddelen die incompatibel zijn met bivalirudine in hogere concentraties zijn: dobutamine hydrochloride, famotidine, haloperidol lactaat, labetalol hydrochloride, lorazepam en promethazine HCl.

**Tabel 11. Geneesmiddelen met dosisconcentratie incompatibiliteit met bivalirudine.**

<b>Geneesmiddelen met dosisconcentratie incompatibiliteit</b>	<b>Compatibele concentraties</b>	<b>Incompatibele concentraties</b>
Dobutamine HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidine	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol lactaat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazine HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

Gereconstitueerde oplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond voor 24 uur bij 2 - 8°C.

Verdunde oplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond voor 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt, moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker vóór gebruik verantwoordelijk voor de in-use bewaringstijden – en condities en die normaal gezien niet langer dan 24 uur bij 2 - 8°C bedragen, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde, aseptische condities.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gelyofyliseerd poeder: Bewaren beneden 25°C.

Gereconstitueerde oplossing: Bewaren in de koelkast (2 – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Angiox wordt geleverd als een gelyofyliseerd poeder in glazen injectieflacons (Type I) van 10 ml voor éénmalig gebruik afgesloten met een butylrubberen stop en verzegeld met een aluminium dop.

Angiox is beschikbaar in verpakkingen van 2 en 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor bereiding

Aseptische procedures dienen gebruikt te worden voor de bereiding en de toediening van Angiox. Voeg 5 ml steriel water voor injecties toe aan een injectieflacon van Angiox en schud zachtjes tot het poeder volledig is opgelost en de oplossing helder is.

Neem 5 ml van de injectieflacon, en verdun verder in een totaal volume van 50 ml glucoseoplossing voor injectie 5%, of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie van bivalirudine te bekomen van 5 mg/ml.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. Oplossingen die partikels bevatten, mogen niet gebruikt worden.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing zal een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing zijn.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/289/001-002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

20.09.2004/20.09.2009

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11/2009

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

*Risicomangementsplan*

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verbindt zich ertoe om de studies en aanvullende farmacovigilantieactiviteiten uit te voeren die gepreciseerd zijn in het Farmacovigilantieplan zoals overeen is gekomen in versie 8 van het Risicomangementsplan (RMP) dat wordt gepresenteerd in Module 1.8.2. van de Vergunning voor het in de handel brengen evenals in de opeenvolgende updates van het RMP die worden goedgekeurd door het CHMP.

In overeenstemming met de CHMP-richtlijn voor Risicomangementsystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, moet het bijgewerkte RMP op hetzelfde moment als het volgende periodiek veiligheidsverslag (Periodic Safety Update Report of PSUR) worden voorgelegd.

Daarnaast moet een bijgewerkt RMP worden voorgelegd:

- Als nieuwe informatie wordt verkregen die een impact kan hebben op de huidige veiligheidsspecificatie, het farmacovigilantieplan of risicoverminderende activiteiten
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke (farmacovigilantie- of risicoverminderende) mijlpaal werd bereikt
- Op verzoek van de EMEA.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING (verpakking van 2 injectieflacons)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie  
bivalirudine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

1 injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.  
Na reconstitutie bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.  
Na verdunning bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol, natriumhydroxide 2%.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie  
2 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees de bijsluiter vóór gebruik.  
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Gelyofyliseerd poeder: Bewaren beneden 25°C.

Gereconstitueerde oplossing: Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Iedere niet-gebruikte oplossing moet weggegooid worden.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/289/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING (verpakking van 10 injectieflacons)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie  
bivalirudine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

1 injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.  
Na reconstitutie bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.  
Na verdunning bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol, natriumhydroxide 2%.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie  
10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees de bijsluiter vóór gebruik.  
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Gelyofyliseerd poeder: Bewaren beneden 25°C.

Gereconstitueerde oplossing: Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Iedere niet-gebruikte oplossing moet weggegooid worden.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/289/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie  
bivalirudine  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees de bijsluiter vóór gebruik.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/JJJ}

**4. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

250 mg

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **Angiox 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie bivalirudine**

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Angiox en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Angiox gebruikt
3. Hoe wordt Angiox gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Angiox
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS ANGIOX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Angiox bevat een stof die bivalirudine heet; dit is een antitrombotisch geneesmiddel. Antitrombotische middelen zijn geneesmiddelen die de vorming van bloedklonters (trombose) voorkomen.

Angiox wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten:

- met pijn in de borstkas door een hartziekte (acuut coronair syndroom – ACS)
- die worden geopereerd om verstoppingen van de bloedvaten te behandelen (angioplastie en/of percutane coronaire interventie – PCI).

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ANGIOX GEBRUIKT**

##### **Gebruik Angiox niet**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor bivalirudine of voor één van de andere bestanddelen van Angiox (Zie rubriek 6 voor een lijst van deze bestanddelen) of hirudines.
- als u lijdt of onlangs geleden hebt aan een bloeding uit uw maag, darmen, blaas of andere organen, bijvoorbeeld als u abnormaal bloed hebt waargenomen in uw stoelgang of urine (behalve tijdens de menstruatie).
- als u problemen hebt, of hebt gehad met uw bloedstolling (een laag aantal bloedplaatjes).
- als u lijdt aan ernstige verhoogde bloeddruk.
- als u een infectie van het hartweefsel hebt.
- als u ernstige nierproblemen hebt of als u nierdialyse nodig hebt.

Controleer met uw arts indien u onzeker bent.

##### **Wees extra voorzichtig met Angiox**

- indien er bloedingen optreden (als dit gebeurt, zal de behandeling met Angiox beëindigd worden). De arts zal u gedurende uw behandeling controleren op tekenen van bloedingen.
- indien u eerder behandeld bent met medicijnen gelijkwaardig aan Angiox (bijv. lepirudine).

- voor het begin van de injectie of het infuus zal de arts u alles vertellen over de tekenen van allergische reactie. Een dergelijke reactie is zeldzaam (treedt op bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers).
- als u stralingsbehandeling ondergaat in de aderen die bloed naar het hart voeren (behandeling die beta- of gamma-brachytherapie wordt genoemd).
- als u een kind bent (jonger dan 18 jaar), omdat dit medicijn dan niet geschikt voor u is.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts

- als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.
- als u bloedverdunners (anticoagulantia, bijv. warfarine) of geneesmiddelen die de vorming van bloedklonters voorkomen (antitrombotica) gebruikt

Aangezien deze geneesmiddelen het risico op bijwerkingen kunnen verhogen zoals bloeding als ze toegediend worden samen met Angiox.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U **moet** uw arts verwittigen als:

- u zwanger bent of denkt zwanger te zijn
- u van plan bent om zwanger te worden
- u borstvoeding geeft

Angiox mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij dit echt noodzakelijk is. Uw arts zal beslissen of deze behandeling al dan niet aangewezen is voor u.

Als u borstvoeding geeft, zal de arts beslissen of Angiox mag gebruikt worden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er werden geen studies verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, maar de effecten van dat geneesmiddel zijn van korte duur. Angiox wordt enkel gegeven als een patiënt in het ziekenhuis is. Daarom zal het allicht geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

## **3. HOE WORDT ANGIOX GEBRUIKT**

Uw behandeling met Angiox zal gecontroleerd worden door een arts. De arts zal beslissen hoeveel Angiox u krijgt en zal het geneesmiddel klaarmaken.

Angiox is voor injectie, gevolgd door een infuus in een ader (nooit in een spier). Het wordt toegediend en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met een hartziekte.

De dosering hangt af van uw gewicht en van de behandeling die u krijgt.

### **Dosering**

**Bij patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS)** is de aanbevolen **startdosering**:

- **0,1 mg/kg** lichaamsgewicht als een injectie, gevolgd door een infuus van **0,25 mg/kg** lichaamsgewicht per uur.

Als **daarna** een percutane coronaire interventie (PCI) moet worden uitgevoerd, zal de dosering worden verhoogd tot:

- **0,5 mg/kg** lichaamsgewicht voor de injectie, gevolgd door een infuus van **1,75 mg/kg** lichaamsgewicht, per uur.
- Als die behandeling beëindigd is, mag de infuussnelheid weer worden verlaagd tot **0,25 mg/kg** lichaamsgewicht, per uur.

Indien u een coronaire bypassoperatie moet ondergaan, zal de behandeling met bivalirudine ofwel één uur voor de operatie gestopt worden, of er zal een extra dosis van **0,5 mg/kg** lichaamsgewicht gegeven worden via een injectie, gevolgd door een infusie van **1,75 mg/kg** lichaamsgewicht per uur.

**Bij patiënten die starten met een percutane coronaire interventie (PCI)**, is de aanbevolen dosering:

- **0,75 mg/kg** lichaamsgewicht als een injectie, onmiddellijk gevolgd door een infuus van **1,75 mg/kg** lichaamsgewicht, per uur. (Het infuus mag tot 4 uur worden voortgezet).

Als u lichte nierproblemen hebt, moet de dosis van Angiox misschien worden verlaagd.

De arts zal beslissen hoelang u moet worden behandeld.

#### **Wat u moet doen als u meer van dit geneesmiddel heeft gekregen dan u zou mogen**

Uw arts zal besluiten hoe u behandeld moet worden, ook betreffende het stoppen met het middel en het controleren op tekenen van negatieve effecten.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Angiox bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Deze bijwerkingen kunnen in bepaalde frequenties optreden, die als volgt worden gedefinieerd:

- zeer vaak: betreft meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: betreft 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms: betreft 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden: betreft 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: betreft minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- onbekend: frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens.

Als er bijwerkingen optreden, moeten die misschien door een arts worden behandeld.

De meest frequente, belangrijke bijwerking van een behandeling met Angiox, is bloeding, die overal in het lichaam kan optreden. Dat kan ernstig worden en **zelden** fataal aflopen. Het is waarschijnlijker dat bloedingen optreden als Angiox wordt gebruikt in combinatie met andere anticoagulantia of anti-trombosegeneesmiddelen (zie rubriek 2, Gebruik met andere geneesmiddelen).

Als u een van de volgende, mogelijk ernstige bijwerkingen krijgt:

- **terwijl u in het ziekenhuis bent: meld dat onmiddellijk aan de arts of verpleegkundige - nadat u het ziekenhuis hebt verlaten: ga onmiddellijk naar de spoedgevallendienst van het dichtst bijgelegen ziekenhuis -**
- **Bloeding** - een bijwerking die **zeer vaak** voorkomt. Dat kan leiden tot complicaties zoals bloedarmoede (te weinig rode bloedcellen) of een hematoom (blauwe plek).
- **Allergische reacties** zoals netelroos, jeuk over het hele lichaam, beklemming in de borstkas. Dat zijn reacties die **soms** optreden en ernstig en zelfs fataal kunnen zijn.

- **Trombose** (bloedstolsels), een vaak optredende bijwerking, die kan resulteren in ernstige of fatale complicaties zoals een hartaanval. Dat is een bijwerking die **soms** optreedt.
- **Bloeding en blauwe plek op de prikplaats** (na PCI-behandeling), die pijnlijk kunnen zijn. Die bijwerkingen treden **vaak** op.

Als u een van de volgende (mogelijk minder ernstige) bijwerkingen krijgt:

- **terwijl u in het ziekenhuis bent: meld dat aan de arts of de verpleegkundige -**
- **nadat u het ziekenhuis hebt verlaten: ga onmiddellijk naar de spoedgevallendienst van het dichtst bijgelegen ziekenhuis -**

Bijwerkingen die soms optreden:

- **ernstige** blauwe plek (mogelijk door een daling van het aantal bloedplaatjes in uw bloed. Dat kan tot gevolg hebben dat uw bloed niet meer stolt zoals het moet)
- hoofdpijn
- veranderingen van de bloeddruk
- veranderingen van de snelheid van uw hartslag
- misselijkheid en/of braken
- rugpijn
- pijn in de borstkas
- kortademigheid
- huiduitslag

**Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.**

## 5. HOE BEWAART U ANGIOX

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Angiox niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de doos na 'EXP'. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gelyofyliseerd (gevriesdroogd) poeder: Bewaren beneden 25°C.

Gereconstitueerde oplossing: Bewaren in de koelkast (2 - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing: Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

De oplossing moet een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing zijn. De arts zal de oplossing controleren en weggooien als ze deeltjes bevat of verkleurd is.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Angiox

- Het werkzaam bestanddeel is bivalirudine.
- Elke injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.
- Na reconstitutie bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.
- Na verdere verdunning bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.
- De andere bestanddelen zijn mannitol en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

## Hoe ziet Angiox er uit

Angiox is een wit tot gebroken wit poeder in een glazen injectieflacon.  
Angiox is te verkrijgen in dozen met 2 en 10 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

## Fabrikant

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

**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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

The Medicines Company UK Ltd

Tel. Nr.: + 800 843 633 26

arba +41 61 564 1320

El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in: 11/2009**

Gedetailleerde informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.emea.europa.eu>