

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml 50 mg bivalirudin.

Etter fortykning inneholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til gråhvitt frysetørket pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Angiox er indisert som antikoagulasjonsmiddel hos voksne pasienter som gjennomgår perkutankoronar intervensjon (PCI), inkludert pasienter med ST-segmentelevasjonsmyokardinfarkt (STEMI) som gjennomgår primær PCI.

Angiox er også indisert ved behandling av voksne pasienter med ustabil angina/non-ST segmentelevasjonsmyokardinfarkt (UA/NSTEMI) planlagt for øyeblikkelig eller tidlig intervensjon.

Angiox skal gis sammen med acetylsalisylsyre og klopidogrel.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Angiox skal administreres av lege med erfaring i akutt koronarbehandling eller perkutan koronar intervensjon (PCI).

#### Dosering

##### Pasienter som gjennomgår PCI, inkludert primær PCI

Anbefalt dosering av Angiox til pasienter som gjennomgår PCI er en intravenøs bolusdose på 0,75 mg/kg kroppsvekt umiddelbart fulgt av en intravenøs infusjon med en infusjonshastighet på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time, som gis minst under hele inngrepet. Infusjonen kan fortsette i opptil 4 timer etter PCI dersom klinisk nødvendig.

Etter avslutning av infusjonen på 1,75 mg/kg /t, kan en infusjonsdose på 0,25 mg/kg/t fortsette i 4 – 12 timer dersom klinisk nødvendig.

Pasienten må overvåkes nøye etter primær PCI for eventuelle symptomer på myokardiskemi.

##### Pasienter med ustabil angina/non-ST segmentelevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI)

Den anbefalte startdosen av Angiox til pasienter med AKS er en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg fulgt av en infusjon på 0,25 mg/kg/time. Pasienter som skal ha medisinsk behandling kan fortsette med en infusjon på 0,25 mg/kg/time i inntil 72 timer.

Dersom pasienten skal ha videre PCI, skal en ytterligere bolus med bivalirubin på 0,5 mg/kg gis før prosedyren og infusjonen økes til 1,75 mg/kg/time som skal vare under hele prosedyren. Etter PCI, kan den reduserte infusjonsdosen på 0,25 mg/kg/time gjenopptas i 4-12 timer dersom klinisk nødvendig.

For pasienter som skal ha videre "off-pump" bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse bivalirudininfusjonen fortsette inntil operasjonstidspunkt. Rett før operasjonen skal en bolusdose på 0,5 mg/kg administreres, etterfulgt av en infusjon på 1,75 mg/kg/time som skal vare under inngrepet.

For pasienter som skal ha videre "on-pump" bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse infusjonen fortsette inntil 1 time før operasjonen. Deretter skal infusjonen med bivalirudin avbrytes og pasienten behandles med ufraksjonert heparin (UFH).

Sikkerheten og effekten av kun bolusdose Angiox er ikke evaluert og anbefales ikke selv om det er planlagt en kort PCI.

ACT (activated clotting time) kan brukes for å bestemme bivalirudinaktiviteten.

For å redusere potensialet for lave ACT-verdier, bør den rekonstituerte og fortynnete oppløsningen blandes grundig før administrering, og bolusdosen gis med et raskt intravenøst trykk.

ACT-verdier 5 minutter etter en bolusdose bivalirudin ligger i gjennomsnitt på  $365 \pm 100$  sekunder. Dersom 5-minutters ACT er mindre enn 225 sekunder, skal en andre bolusdose på 0,3 mg/kg gis.

Når ACT-verdien er høyere enn 225 sekunder er det ikke behov for videre monitorering, forutsatt at infusjonen på 1,75 mg/kg er riktig administrert.

Den arterielle innføringshylsen kan fjernes 2 timer etter at infusjonen er avbrutt uten videre ACT-monitorering.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) og hos dialyseavhengige pasienter (se pkt. 4.3).

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon skal ikke AKS-dosen (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/time infusjon) justeres.

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30-59 ml/min) som gjennomgår PCI (enten de behandles med bivalirudin mot AKS eller ikke) skal ha en lavere infusjonshastighet på 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen skal ikke endres fra doseringen som er beskrevet for AKS eller PCI ovenfor.

Ved PCI anbefales det at koagulasjonstiden, som ACT, monitoreres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

ACT bør kontrolleres 5 minutter etter bolusdosen. Dersom ACT er mindre enn 225 sekunder bør nok en bolusdose på 0,3 mg/kg administreres og ACT kontrolleres igjen 5 minutter etter den andre bolusdosen.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig. Sikkerhet og effekt er ikke spesielt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon fordi farmakokinetiske studier indikerer at hepatisk metabolisme av bivalirudin er begrenset.

#### *Eldre pasienter*

Forsiktighet er påkrevet hos eldre pasienter på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon.

### *Pediatrike pasienter*

Det er ingen relevant indikasjon for bruk av Angiox til barn under 18 år.

### *Bruk sammen med andre antikoagulasjonsmidler*

Hos STEMI-pasienter som gjennomgår primær PCI, skal standard tilleggsbehandling før innleggelse inkludere klopidoogrel og eventuelt tidlig administrasjon av UFH (se pkt.5.1).

Oppstart med Angiox kan begynne 30 minutter etter seponering av ufraksjonert heparin gitt intravenøst, eller 8 timer etter seponering av lavmolekylært heparin gitt subkutant.

Angiox kan brukes sammen med en GP IIb/IIIa-hemmer. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon om bruk av bivalirudin med eller uten en GP IIb/IIIa-hemmer.

### Administrering

Angiox er beregnet på intravenøs bruk.

Angiox skal i første omgang rekonstitueres slik at den gir en løsning på 50 mg/ml bivalirudin. Den rekonstituerte løsningen skal deretter videre fortynnes til et totalt volum på 50 ml slik at man får en løsning med 5 mg/ml bivalirudin.

Rekonstituert og fortynt oppløsning skal blandes grundig før administrering.

Se pkt. 6.6 for fullstendige instruksjoner om administreringsmetode.

Angiox administreres etter en vektbasert dosering som består av en innledende bolus (ved et raskt intravenøst trykk) etterfulgt av en intravenøs infusjon.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Angiox er kontraindisert hos pasienter med:

- kjent overfølsomhet overfor bivalirudin, noen av hjelpestoffene eller hirudiner.
- aktiv blødning eller økt blødningsrisiko på grunn av forstyrrelser i hemostasen og/eller irreversible koagulasjonsforstyrrelser.
- alvorlig ukontrollert hypertensjon
- subakutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR<30 ml/min) eller dialyseavhengige pasienter

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Angiox skal ikke administreres intramuskulært.

#### Blødning

Pasienter må observeres grundig for symptomer og tegn på blødning under behandling, spesielt hvis bivalirudin kombineres med et annet antikoagulasjonsmiddel (se pkt. 4.5). Selv om de fleste blødningene assosiert med bivalirudin oppstår ved innstikkstedet hos pasienter som gjennomgår PCI, kan blødninger oppstå hvor som helst under behandling. Uforklarlig senking av hematokrit, hemoglobin eller blodtrykk kan indikere blødning. Behandlingen bør avbrytes dersom blødning observeres eller mistenkes.

Det finnes intet kjent antidot, men bivalirudins effekt avtar fort ( $T_{1/2}$  er 35 til 40 minutter).

#### Koadministrasjon med platehemmere eller antikoagulasjonsmidler

Kombinert bruk av antikoagulasjonsmidler kan ventes å øke risikoen for blødning (se pkt. 4.5). Når bivalirudin brukes sammen med en platehemmer eller et antikoagulasjonsmiddel bør kliniske og biologiske parametre på hemostase monitoreres jevnlig.

Hos pasienter som tar warfarin og som behandles med bivalirudin bør monitorering av INR (International Normalised Ratio) overveies for å sørge for at den går tilbake til førbehandlingsnivå etter seponering av bivalirudin.

#### Hypersensitivitet

Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert sjeldent ( $\geq 1/1000$  til  $\leq 1/100$ ) i kliniske studier. Nødvendige forholdsregler bør tas for å kunne håndtere dette. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner som inkluderer utslett, generell urtikaria, sammensnøring i brystet, tung pust, hypotensjon og anafylaksi. Hvis sjokk oppstår, skal standardbehandling gjennomføres. Anafylaksi inklusiv anafylaktisk sjokk med fatalt utfall er rapportert meget sjeldent ( $\leq 1/10\ 000$ ) etter at produktet ble markedsført (se pkt. 4.8).

Antistoffer som oppstår plutselig under behandling med bivalirudin er sjeldent og er ikke assosiert med klinisk tegn på allergisk eller anafylaktisk reaksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er behandlet med lepirudin tidligere, og som utviklet lepirudinantistoffer.

#### Akutt stenttrombose

Akutt stenttrombose (<24 timer) er blitt observert hos pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI og er blitt behandlet med TVR (Target Vessel Revascularisation) (se pkt.4.8 og 5.1). Pasienten må oppholde seg minst et døgn ved en institusjon som har kapasitet til å håndtere iskemiske komplikasjoner og må overvåkes nøye etter primær PCI for eventuelle symptomer på myokardiskemi.

#### Brakysterapi

Trombedannelse er observert under gamma-brakysterapi med Angiox.

Angiox skal brukes med forsiktighet under beta-brakysterapi.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier er gjennomført med platehemmere som acetylsalisylsyre, tiklopidin, klopidogrel, abciximab, eptifibatid og tirofiban. Resultatene fra disse studiene antyder ingen farmakodynamiske interaksjoner med disse preparatene.

På grunn av antikoagulantias (heparin, warfarin, trombolytiske midler, platehemmere) virkningsmekanisme kan man forvente økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av Angiox.

I alle tilfeller der bivalirudin kombineres med en platehemmer eller et antikoagulasjonsmiddel, bør kliniske og biologiske parametere på hemostase monitoreres jevnlig.

### **4.6 Graviditet og amming**

#### Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data for bruk av bivalirudin hos gravide kvinner. Dyrestudier er ufullstendige med hensyn til effekt på svangerskapsforløp, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Angiox skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til den gravide krever behandling med bivalirudin.

#### Amming

Det er ikke kjent om bivalirudin utskilles i morsmelk. Angiox skal administreres med forsiktighet til ammende.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

I alle kliniske studier ble opplysninger om blødning samlet inn separat fra andre bivirkninger og er oppsummert i tabell 8 sammen med definisjoner på blødning anvendt ved den enkelte studie.

### HORIZONS-studien (Pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI)

Følgende bivirkningsdata er basert på en klinisk bivalirudin studie med pasienter med STEMI som gjennomgår PCI. 1800 ble randomisert til bivalirudin alene, 1802 ble randomisert til bivalirudin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Alvorlige bivirkninger var hyppigere i gruppen som fikk heparin pluss GP IIb/IIIa enn i bivalirudingruppen.

I alt 55,1 % av pasientene som fikk bivalirudin opplevde minst én bivirkning og 8,7 % opplevde en alvorlig bivirkning. Bivirkningene for bivalirudin er listet opp etter organklasser i tabell 1. Forekomst av stenttrombose i løpet av de første 24 timene var 1,5 % hos pasienter som fikk bivalirudin kontra 0,3 % hos pasienter som fikk UFH pluss GP IIb/IIIa-hemmer ( $p=0,0002$ ). To dødsfall oppsto etter akutt stenttrombose, 1 i hver gruppe av studien. Forekomsten av stenttrombose mellom 24 timer og 30 dager var 1,2 % hos pasienter som fikk bivalirudin kontra 1,9 % hos pasienter som fikk UFH pluss GP IIb/IIIa-hemmer ( $p=0,1553$ ). I alt 17 dødsfall etter subakutt stenttrombose, 3 i bivalirudingruppen og 14 i UFH pluss GP IIb/IIIa-gruppen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i andelen stenttrombose mellom behandlingsgruppene etter 30 dager ( $p=0,3257$ ) og 1 år ( $p=0,7754$ ).

#### *Blodplater, blødning og koagulasjon*

I HORIZONS-studien forekom både større og mindre blødninger ofte ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ). Forekomsten av større og mindre blødninger var signifikant mindre hyppig med bivalirudin alene enn heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Forekomst av større blødninger vises i tabell 8. Større blødninger oppsto hyppigst på stedet der innføringsgylsen ble stukket inn. Den hyppigst rapporterte bivirkningen var  $< 5$  cm hematoma på injeksjonsstedet.

I HORIZONS-studien ble trombocytopeni rapportert hos 26 (1,6 %) bivalirudinbehandlede pasienter og hos 67 (3,9 %) av pasientene som ble behandlet med heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Alle disse bivalirudinbehandlede pasientene fikk samtidig acetylsalisylsyre, alle bortsett fra én fikk klopidogrel og 15 gikk også GP IIb/IIIa-hemmer.

**Tabell 1. HORIZONS-studien; bivirkningsdata**

| Organklasser                           | Vanlige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )   | Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$ )  | Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1000$ ) |
|--|---|--|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer |   | Anemi, trombocytopeni  |  |
| Forstyrrelser i immunsystemet          |   | Hypersensitivitet, inklusive anafylaktiske reaksjoner og sjokk, også med rapporter om dødsfall |  |
| Nevrologiske sykdommer                 |   | Intrakraniale blødninger   | Hodepine                                       |
| Hjertesykdommer                        |   | Angina pectoris, kransarterietrombose  |  |
| Karsykdommer                           | Større blødninger, uavhengig av sted, også med rapporter om dødsfall; mindre blødninger | Hematoma, hypotensjon  | Vaskulær pseudoaneurisme                       |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinale sykdommer                                       |   | Retroperitoneale blødninger, hematemese, gastrointestinale blødninger, melena, kvalme | Øsofageale blødninger, peritoneale blødninger, retroperitoneal hematom, oppkast |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum            |   | Hemoptyse, epistakse, lungeblødning   |   |
| Hud- og underhudssykdommer  | Ekkymose  |   | Utslett   |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         |   |   | Lyskesmerter  |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Koronar stentrombose inkludert rapporter om dødelig utgang, hematom på injeksjonsstedet, blødninger på injeksjonsstedet | Reperfusjonsskade (ingen eller langsom tilbakestrøm), konvulsjon                      |   |
| Sykdommer i nyre og urinveier                                     |   | Hematuri  |   |

ACUITY-studien (pasienter med ustabil angina/non-ST segmentelevation myokardinfarkt (UA/NSTEMI))

Følgende bivirkningsdata er basert på en klinisk studie av bivalirudin hos 13 819 pasienter med AKS; 4612 ble randomisert til bivalirudin alene, 4604 ble randomisert til ivalirudin pruss GP IIb/IIIa-hemmer og 4603 ble randomisert til enten ufraksjonert heparin eller enoksparin pluss GP IIb/IIIb-hemmer. Bivirkninger var hyppigere blant kvinner og pasienter over 65 år, sammenlignet med menn eller yngre, både i gruppen som fikk bivalirudin og gruppen som fikk sammenligningspreparatet heparin.

Ca. 30 % av pasientene som fikk bivalirudin opplevde minst én bivirkning og 2,1 % opplevde en alvorlig bivirkning. Bivirkningene for bivalirudin er listet opp etter organklassesystem i tabell 2.

*Blodplater, blødning og koagulasjon*

I ACUITY ble blødningsdata samlet separat fra bivirkningene.

I ACUITY ble større blødninger definert som forekomst av en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, intraokulær blødning, blødning på injeksjonsstedet som krever radiologisk eller kirurgisk intervensjon,  $\geq 5$  cm diameter hematom på injeksjonsstedet, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på  $\geq 4$  g/dl uten åpenbar kilde for blødningen, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på  $\geq 3$  g/dl med åpenbar kilde for blødningen, ny operasjon på grunn av blødning eller overføring av et blodprodukt. Mindre blødninger ble definert som enhver observert blødning som ikke oppfyller kriteriene for større blødning. Mindre blødninger var svært vanlig ( $\geq 1/10$ ) og større blødninger var vanlig ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ).

Andel større blødninger vises i tabell 8 for ITT-populasjonen og tabell 10 for per protokollpopulasjonen (pasienter som får klopidogrel og acetylsalicylsyre). Både mindre og større blødninger var signifikant mindre hyppig med bivalirudin enn gruppene heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer og bivalirudin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Lignende blødningsreduksjoner ble observert hos pasienter som gikk over til bivalirudin fra heparinbasert behandling (N= 2 078).

Større blødninger forekom hyppigst der innføringshylsen ble stukket inn. Andre mindre vanlige blødningssteder med over 0,1 % (mindre vanlige) blødning inkluderte “andre” punksjonssteder, retroperitoneal, gastrointestinal, øre, nese eller hals.

Trombocytopeni ble rapportert hos 10 bivalirudinbehandlede pasienter som deltok i ACUTY-studien (0,1 %). Majoriteten av disse pasientene fikk samtidig acetylsalicylsyre og klopidogrel, og 6 av de 10 pasientene fikk også GP IIb/IIIa-hemmer. Mortaliteten blant disse pasientene var null.

**Tabell 2. ACUTY-studien; bivirkningsdata**

| Organklassesystem                                      | Svært vanlige (≥1/10)                | Vanlige (≥1/100 til <1/10)   | Mindre vanlige (≥1/1000 til ≤1/100)  | Sjeldne (≥1/10 000 til ≤1/1000) |
|--|--------------------------------------|--|--|---------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 |                                      |  | Økt INR, trombocytopeni, anemi   |                                 |
| Forstyrrelser i immunsystemet                          |                                      |  | Hypersensitivitet, inklusive anafylaktiske reaksjoner og sjokk, også med rapporter om dødsfall           |                                 |
| Nevrologiske sykdommer                                 |                                      |  | Hodepine   | Intrakraniale blødninger        |
| Sykdommer i øre og labyrint                            |                                      |  |  | Blødninger i øret               |
| Hjertesykdommer  |                                      |  |  | Bradykardi, perikardblødning    |
| Karsykdommer   | Mindre blødninger, uavhengig av sted | Større blødninger, uavhengig av sted, også med rapporter om dødsfall; trombose inklusive rapporter om dødsfall | Hypotensjon  | Vaskulær pseudoaneurisme        |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum |                                      |  | Epistaksis   | Blødning i pharynx, hemoptyse   |
| Gastrointestinale sykdommer                            |                                      |  | Gastrointestinale blødninger, blødninger i tannkjøtt, kvalme, retroperineale blødninger, melena, oppkast | Hematemese                      |
| Hud- og underhudssykdommer                             |                                      | Ekkymose   |  | Urtikaria, utslett              |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett              |                                      |  | Brystsmerter, ryggmerter, lyskesmerter   |                                 |

|   |  |  |  |                                |
|---|--|--|--|--------------------------------|
| Sykdommer i nyre og urinveier                             |  |  | Hematuri                                     |                                |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Blødninger fra blodåre på injeksjonsstedet, hematom < 5 cm i blodåre på injeksjonsstedet |  | Hematom > 5 cm i blodåre på injeksjonsstedet | Reaksjoner på injeksjonsstedet |

### REPLACE-2-studien (Pasienter som gjennomgår PCI)

Følgende bivirkningsdata er basert på en klinisk studie av bivalirudin hos 6000 pasienter som fikk PCI, der halvparten ble behandlet med bivalirudin (REPLACE-2). Bivirkninger var hyppigere blant kvinner og pasienter over 65 år, sammenlignet med menn eller yngre, både i gruppen som fikk bivalirudin og gruppen som fikk sammenligningspreparatet heparin.

Ca. 30 % av pasientene som fikk bivalirudin opplevde minst én bivirkning og 3 % opplevde en alvorlig bivirkning. Bivirkningene for bivalirudin er listet opp etter organklassesystem i tabell 3.

#### *Blodplater, blødning og koagulasjon*

I REPLACE-2 ble blødningsdata samlet separat fra bivirkningene. Forekomst av større blødninger for intent to treat-populasjonen vises i tabell 8.

Større blødninger ble definert som forekomst av en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, blodtap som fører til transfusjon med minst 2 enheter blod eller røde blodceller, blødning som resulterer i et hemoglobinfall på mer enn 3 g/dl, eller et hemoglobinfall på mer enn 4 g/dl (eller 12 % av hematokrittverdi) når intet blødningssted er identifisert. Mindre blødninger ble definert som enhver observert blødning som ikke oppfyller kriteriene for større blødning. Mindre blødninger var svært vanlig ( $\geq 1/10$ ) og større blødninger var vanlig ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ).

Både mindre og større blødninger var signifikant mindre hyppig med bivalirudin enn heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer. Større blødninger oppsto hyppigst på stedet der innføringsshylsen ble stukket inn. Andre mindre hyppig observerte blødningssteder med blødningsfrekvens på mer enn 0,1 % (mindre vanlig) inkluderte "andre" innstikksår, retroperitonealt, gastrointestinalt, øre, nese eller hals.

I REPLACE-2 forekom trombocytopeni hos 20 bivalirudinbehandlede pasienter (0,7 %). Majoriteten av disse pasientene fikk samtidig acetylsalicylsyre og klopidogrel, og 10 av de 20 pasientene fikk også GP IIb/IIIa-hemmer. Mortaliteten blant disse pasientene var null.

**Tabell 3. REPLACE-2-studien; bivirkningsdata**

| <b>Organklassesystem</b>                                  | <b>Svært vanlige (≥1/10)</b>         | <b>Vanlige (≥1/100 til &lt;1/10)</b>  | <b>Mindre vanlige (≥1/1000 til ≤1/100)</b>   | <b>Sjeldne (≥1/10 000 til ≤1/1000)</b> |
|---|--------------------------------------|---|--|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                    |                                      |   | Trombocytopeni, anemi  |  |
| Forstyrrelser i immunsystemet                             |                                      |   | Hypersensitivitet, inklusive anafylaktisk reaksjon og sjokk, inklusive rapporter om dødsfall                         |  |
| Nevrologiske sykdommer                                    |                                      |   | Hodepine   | Intrakraniale blødninger               |
| Sykdommer i øre og labyrint                               |                                      |   |  | Blødninger i øret                      |
| Hjertesykdommer   |                                      |   | Angina pectoris, perikardblødning, ventrikulær takykardi, bradykardi   |  |
| Karsykdommer  | Mindre blødninger, uavhengig av sted | Større blødninger, uavhengig av sted, inklusive rapporter om dødsfall; trombose inklusive rapporter om dødsfall | Hypotensjon, vaskulære sykdommer, vaskulær anomali   |  |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    |                                      |   | Epistaksis, blødning i pharynx, dyspné, hemoptyse  |  |
| Gastrointestinale sykdommer                               |                                      |   | Kvalme, blødning i tannkjøttet, oppkast, retroperitoneal blødning, gastrointestinal blødning                         |  |
| Hud- og underhudssykdommer                                |                                      |   | Utslett, urtikaria   |  |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 |                                      |   | Ryggsmerter  |  |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             |                                      |   | Hematuri   |  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet |                                      |   | Blødninger fra blodåre på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, brystmerter, blødninger på injeksjonsstedet |  |

## 4.9 Overdosering

Tilfeller med overdoser på opptil 10 ganger den anbefalte dosen har vært rapportert i kliniske studier. Enkle bolusdoser med opptil 7,5 mg/kg bivalirudin har også vært rapportert. Blødning er observert i noen rapporter om overdosering

Ved overdose må behandling med bivalirudin avbrytes umiddelbart og pasienten undersøkes grundig for tegn på blødning.

Ved større blødninger må behandling med bivalirudin avbrytes umiddelbart. Det finnes intet kjent antidot, men bivalirudin er hemodialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte trombinhemmere, ATC-kode: B01AE06

Angiox inneholder bivalirudin, en direkte og spesifikk trombinhemmer som bindes både til katalytisk sete og til anionbindende eksosete på sirkulerende trombin og koagelbundet trombin.

Trombin spiller en sentral rolle i den trombotiske prosessen. Trombin spalter fibrinogen til fibrinmonomerer og aktiverer koagulasjonsfaktoren XIII til XIIIa, som resulterer i at fibrin kan danne et kovalent kryssbundet nettverk som stabiliserer tromben. Trombin aktiverer også koagulasjonsfaktorene V og VIII som fremmer videre trombingenerering, aktiverer blodplater, stimulerer aggregering og frisetning av granula. Bivalirudin hemmer alle disse effektene til trombin.

Binding av bivalirudin til trombin, og derfor også dets aktivitet, er reversibel fordi trombin langsomt spalter bivalirudins Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub>-binding slik at det aktive setet blir tilgjengelig igjen. Bivalirudin fungerer derfor initialt som en ikke-kompetitiv trombinhemmer, men blir over tid til en kompetitiv hemmer. Dette muliggjør at initialt hemmede trombinmolekyler kan interagere med andre koagulasjonssubstrater og medvirke til koagulasjon om nødvendig.

Studier *in vitro* har indikert at bivalirudin hemmer både løselig (fritt) og koagelbundet trombin. Bivalirudin forblir aktivt og nøytraliseres ikke av blodplateaggregerende produkter.

*In vitro*-studier har også vist at bivalirudin doseavhengig forlenger aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), trombintid (TT) og protrombintid (PT) i normalt humant plasma. Det er videre vist at bivalirudin ikke induserer blodplateaggregeringsrespons mot sera fra pasienter med gjennomgått heparinindusert trombocytopeni/trombosesyndrom (HIT/HITTS).

Bivalirudin har vist dose- og konsentrasjonsavhengig antikoagulasjonsaktivitet, vist med forlenging av ACT, aPTT, PT, INR og TT, hos friske frivillige og pasienter. Intravenøs administrasjon av bivalirudin produserer målbar antikoagulasjon innen minutter.

Farmakodynamiske effekter av bivalirudin kan bestemmes med antikoagulasjonsparametre som ACT. ACT-verdien er positivt korrelert til dosen og plasmakonsentrasjonen av bivalirudin. Data fra 366 pasienter indikerer at ACT ikke påvirkes av samtidig behandling med en GP IIb/IIIa-hemmer.

Bivalirudin har i kliniske studier vist adekvat antikoagulasjon under PCI.

#### HORIZONS-studien (Pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI)

HORIZONS-studien var en prospektiv, enkeltblind, randomiser, multinasjonalstudie med to grupper for å fastslå sikkerheten og effektiviteten ved bivalirudin hos pasienter med STEMI som gjennomgår primær PCI-behandling med stentimplantasjon enten med en stent med langsom frigivelse av

paclitaxal(TAXUS™) eller en tilsvarende ikkebelagt metallstent (Express2™). I alt 3602 pasienter ble randomisert til å få enten bivalirudin (1800 pasienter) eller ufraksjonert heparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer (1802 pasienter). Alle pasienter fikk acetylsalicylsyre og klopidogrel hvor dobbelt så mange pasienter (ca.64 %) fikk en 600 mg bolusdose klopidogrel i stedet for en 300 mg bolusdose med klopidogrel. Ca. 66 % av pasientene var på forhånd behandlet med ufraksjonert heparin.

Dosen med bivalirudin som ble brukt i HORIZONS var den samme som i REPLACE-2-studien (0,75 mg/kg bolus etterfulgt av en infusjon på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time). I alt 92,9 % av pasientene som ble behandlet gjennomgikk primær PCI som primær behandling.

Analysen og resultatene fra HORIZONS-studien etter 30 dager for den samlede (ITT) populasjonen vises i tabell 4. Resultatene etter 1 år var forenelig med resultatene etter 30 dager.

Blødningsdefinisjoner og resultater fra HORIZONS-studien vises i tabell 8.

**Tabell 4. Resultater fra HORIZONS 30-dagersstudie (intent-to-treat-populasjon)**

| Endepunkt                         | Bivalirudin (%) | Ufraksjonert heparin + GP IIb/IIIa-hemmer (%) | Relativ risiko [95% CI] | p-verdi* |
|-----------------------------------|-----------------|---|-------------------------|----------|
|                                   | N = 1 800       | N = 1 802                                     |                         |          |
| <b>30 dager kombinasjon</b>       |                 |   |                         |          |
| MACE <sup>1</sup>                 | 5,4             | 5,5   | 0,98<br>[0,75, 1,29]    | 0,8901   |
| Større blødning <sup>2</sup>      | 5,1             | 8,8   | 0,58<br>[0,45, 0,74]    | <0,0001  |
| <b>Iskemiske komponenter</b>      |                 |   |                         |          |
| Dødsfall, uansett årsak           | 2,1             | 3,1   | 0,66<br>[0,44, 1,0]     | 0,0465   |
| Reinfarkt                         | 1,9             | 1,8   | 1,06<br>[0,66, 1,72]    | 0,8003   |
| Iskemisk målkar revaskularisasjon | 2,5             | 1,9   | 1,29 [0,83,1,99]        | 0,2561   |
| Slag                              | 0,8             | 0,7   | 1,17<br>[0,54, 2,52]    | 0,6917   |

\*Overlegen p-verdi. <sup>1</sup> Større kardiale/iskemiske bivirkninger (MACE) ble definert som forekomst av en av følgende; dødsfall, reinfarkt, slag eller iskemisk revaskularisasjon av målkar. <sup>2</sup> Større blødninger ble definert ved hjelp av AUCITY blødningskala.

ACUITY-studien (Pasienter med ustabil angina/non-ST segmentelevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI))

ACUITY-studien var en prospektiv, randomisert åpen studie med bivalirudin med eller uten GP IIb/IIIa-hemmer (henholdsvis Gruppe B og C) versus ufraksjonert heparin eller enoksaparin med GP IIb/IIIa-hemmer (Gruppe A) hos 13 819 pasienter med høyrisiko for akutt koronarsyndrom.

I ACUITY-studiens Gruppe B og C var den anbefalte bivalirudindosen en initial postrandomiseringsdose (intravenøs bolus) på 0,1 mg/kg etterfulgt av en i.v. infusjon på 0,25 mg/kg/time under angiografi eller som klinisk nødvendig.

For pasienter som gjennomgikk PCI, ble det administrert en ytterligere i.v. bolus på 0,5 mg/kg bivalirudin og infusjonshastigheten ble økt til 1,75 mg/kg/time.

I Gruppe A ble ufraksjonert heparin eller enoksaparin gitt i henhold til relevante retningslinjer for håndtering av AKS hos pasienter med ustabil angina eller NSTEMI. Pasienter i Gruppe A og B ble også randomisert til å få en GP IIb/IIIa-hemmer enten på randomiseringstidspunktet (før angiografi) eller ved tidspunktet for PCI. Totalt 356 pasienter (7,7 %) av pasientene som ble randomisert til Gruppe C fikk også GP IIb/IIIa-hemmer.

Høyrisikopasienter i ACUITY-populasjonen som trengte angiografi innen 72 timer ble fordelt på de tre behandlingsgruppene. Ca. 77 % av pasientene hadde tilbakevendende iskemi, ca. 70 % hadde dynamiske EKG-forandringer eller forhøyede hjertebiomarkører, ca. 28 % hadde diabetes og ca. 99 % av pasientene gjennomgikk angiografi innen 72 timer.

Etter vurdering av angiografi ble pasientene sortert til enten medisinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Ytterligere platehemmende behandling brukt i studien inkluderte acetylsalisylsyre og klopido­grel.

De primære analysene og resultatene for ACUITY på dag 30 og etter 1 år for hele (ITT) populasjonen og for pasientene som fikk acetylsalisylsyre og klopido­grel som per protokoll (før angiografi eller PCI) er vist i tabell 5 og 6.

**Tabell 5. ACUITY-studien; Dag 30 og 1 års risikoforskjeller for endepunktet sammensatt iskemi og dets komponenter for hele populasjonen (ITT)**

|                       | Samlet populasjon (ITT)  |  |                                   |  |                                   |
|-----------------------|--|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
|                       | Gruppe A<br>UFH/enoks<br>+GP IIb/IIIa-<br>hemmer<br>(N=4 603)<br>% | Gruppe B<br>bival +GP<br>IIb/IIIa-<br>hemmer<br>(N=4 604)<br>% | B – A<br>Risikofors.<br>(95 % CI) | Gruppe C<br>bival<br>alene<br>(N=4 612)<br>% | C – A<br>Risikofors.<br>(95 % CI) |
| <b>Dag 30</b>         |  |  |                                   |  |                                   |
| Sammensatt iskemi     | 7,3  | 7,7  | 0,48<br>(-0,60, 1,55)             | 7,8  | 0,55<br>(-0,53, 1,63)             |
| Død                   | 1,3  | 1,5  | 0,17<br>(-0,31, 0,66)             | 1,6  | 0,26<br>(-0,23, 0,75)             |
| Hjerteinfarkt         | 4,9  | 5,0  | 0,04<br>(-0,84, 0,93)             | 5,4  | 0,45<br>(-0,46, 1,35)             |
| Ikke planlagt revask. | 2,3  | 2,7  | 0,39<br>(-0,24, 1,03)             | 2,4  | 0,10<br>(-0,51, 0,72)             |
| <b>1 år</b>           |  |  |                                   |  |                                   |
| Sammensatt iskemi     | 15,3   | 15,9   | 0,65<br>(-0,83, 2,13)             | 16,0   | 0,71<br>(-0,77, 2,19)             |
| Død                   | 3,9  | 3,8  | 0,04<br>(-0,83, 0,74)             | 3,7  | -0,18<br>(-0,96, 0,60)            |
| Hjerteinfarkt         | 6,8  | 7,0  | 0,19<br>(-0,84, 1,23)             | 7,6  | 0,83<br>(-0,22, 1,89)             |
| Ikke planlagt revask. | 8,1  | 8,8  | 0,78<br>(-0,36, 1,92)             | 8,4  | 0,37<br>(-0,75, 1,50)             |

**Tabell 6. ACUITY-studien; Dag 30 og 1 års risikoforskjeller for endepunktet sammensatt iskemi og dets komponenter for populasjonen som fikk acetylsalisylsyre og klopido­grel som per protokoll\***

|                       | Pasienter som fikk ASA & klopido­grel som per protokoll             |   |                                   |  |                                   |
|-----------------------|---|---|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
|                       | Gruppe A<br>UFH/enoks<br>+GP I Ib/IIIa-<br>hemmer<br>(N=2 842)<br>% | Gruppe B<br>bival +GP<br>I Ib/IIIa-<br>hemmer<br>(N=2 924)<br>% | B – A<br>Risikofors.<br>(95 % CI) | Gruppe C<br>bival<br>alene<br>(N=2 911)<br>% | C – A<br>Risikofors.<br>(95 % CI) |
| <b>Dag 30</b>         |   |   |                                   |  |                                   |
| Sammensatt iskemi     | 7,4   | 7,4   | 0,03<br>(-1,32, 1,38)             | 7,0  | -0,35<br>(-1,68, 0,99)            |
| Død                   | 1,4   | 1,4   | -0,00<br>(-0,60, 0,60)            | 1,2  | -0,14<br>(-0,72, 0,45)            |
| Hjerteinfarkt         | 4,8   | 4,9   | 0,04<br>(-1,07, 1,14)             | 4,7  | -0,08<br>(-1,18, 1,02)            |
| Ikke planlagt revask. | 2,6   | 2,8   | 0,23<br>(-0,61, 1,08)             | 2,2  | -0,41<br>(-1,20, 0,39)            |
| <b>1 år</b>           |   |   |                                   |  |                                   |
| Sammensatt iskemi     | 16,1  | 16,8  | 0,68<br>(-1,24, 2,59)             | 15,8   | -0,35<br>(-2,24, 1,54)            |
| Død                   | 3,7   | 3,9   | 0,20<br>(-0,78, 1,19)             | 3,3  | -0,36<br>(-1,31, 0,59)            |
| Hjerteinfarkt         | 6,7   | 7,3   | 0,60<br>(-0,71, 1,91)             | 6,8  | 0,19<br>(-1,11, 1,48)             |
| Ikke planlagt revask. | 9,4   | 10,0  | 0,59<br>(-0,94, 2,12)             | 8,9  | -0,53<br>(-2,02, 0,96)            |

\*klopido­grel pre-angiografi eller pre-PCI

Forekomsten av både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen for blødningshendelser opp til dag 30 for intent-to-treat-populasjoner er oppført i tabell 8. Forekomsten av både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen for blødningshendelser opp til dag 30 for per protokoll-populasjonen er oppført i tabell 9. Fordelen med bivalirudin i forhold til UFH/enoxaparin pluss GP I Ib/IIIa-hemmer med hensyn til blødningshendelser ble kun observert gruppen som kun fikk bivalirudin.

#### REPLACE-2-studien (Pasienter som gjennomgår PCI)

30-dagers resultatene basert på kvadruple og triple endepunkter i en randomisert, dobbeltblind studie med over 6000 pasienter som skulle gjennomgå PCI (REPLACE-2), er vist i tabell 7. Blødningsdefinisjoner og resultater fra REPLACE-2-studien er vist i tabell 8

**Tabell 7. Resultater fra REPLACE-2: dag 30-endepunkter ("intent-to-treat" og per-protokoll-populasjoner)**

| Endepunkt           | Intent-to-treat               |  | Per-protokoll                 |  |
|---------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|--|
|                     | bivalirudin<br>(N=2 994)<br>% | heparin<br>+ GP I Ib/IIIa-<br>hemmer<br>(N=3 008)<br>% | bivalirudin<br>(N=2 902)<br>% | heparin<br>+ GP I Ib/IIIa-<br>hemmer<br>(N=2 882)<br>% |
| Kvadrupel endepunkt | 9,2                           | 10,0   | 9,2                           | 10,0   |
| Trippel endepunkt*  | 7,6                           | 7,1  | 7,8                           | 7,1  |
| Komponenter:        |                               |  |                               |  |
| Død                 | 0,2                           | 0,4  | 0,2                           | 0,4  |
| Myokardinfarkt      | 7,0                           | 6,2  | 7,1                           | 6,4  |
| Alvorlig blødning** | 2,4                           | 4,1  | 2,2                           | 4,0  |

|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| (basert på non-TIMI kriterier – se pkt 4.8) |     |     |     |     |
| Presserende revaskularisering               | 1,2 | 1,4 | 1,2 | 1,3 |

\* uten komponenten alvorlig blødning. \*\*p<0.001

**Tabell 8. Andel større blødninger i kliniske studier med bivalirudin 30 dagers endepunkter for intent-to-treat-populasjoner**

|   | Bivalirudin (%) |           |           | Bival + GP IIb/IIIa-hemmer (%) | UFH/Enoks <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa-hemmer (%) |           |           |
|---|-----------------|-----------|-----------|--------------------------------|---|-----------|-----------|
|   | 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>Protokoll definert større blødning</b> | 2,4             | 3,0       | 5,1       | 5,3                            | 4,1   | 5,7       | 8,8       |
| <b>TIMI større blødning (ikke-CABG)</b>   | 0,4             | 0,9       | 1,8       | 1,8                            | 0,8   | 1,9       | 3,2       |

<sup>1</sup>Enoksaparin ble brukt som sammenligningspreparat kun i ACUITY.

**Tabell 9. ACUITY-studien; blødningshendelser opp til dag 30 for pasientpopulasjonen som fikk acetylsalicylsyre og klopidogrel i henhold til protokollen\***

|                                    | UFH/enoks + GP IIb/IIIa-hemmer (N= 2 842) % | Bival + GP IIb/IIIa-hemmer (N=2 924) % | Bival alene (N=2 911) % |
|------------------------------------|---|--|-------------------------|
| ACUITY-skala for større blødninger | 5,9   | 5,4                                    | 3,1                     |
| TIMI-skala for større blødninger   | 1,9   | 1,9                                    | 0,8                     |

\*klopidogrel pre-angiografi eller pre-PCI

### **Blødningsdefinisjoner**

REPLACE-2 større blødninger ble definert som forekomst av en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, blodtap som fører til transfusjon med minst 2 enheter blod eller røde blodceller, blødning som resulterer i et hemoglobinfall på mer enn 3 g/dl, eller et hemoglobinfall på mer enn 4 g/dl (eller 12 % av hematokrittverdi) når intet blødningssted er identifisert. ACUITY større blødninger ble definert som en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, intraokulær blødning, blødning på injeksjonsstedet som krever radiologisk eller kirurgisk intervensjon, Hematom  $\geq 5$  cm i diameter på injeksjonsstedet, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på  $\geq 4$  g/dl uten åpenbar kilde for blødningen, reduksjon i hemaglobinkonsentrasjonen på  $\geq 3$  g/dl med åpenbar kilde for blødningen, ny operasjon på grunn av blødning eller overføring av et blodprodukt. Større blødninger i HORIZONS-studien ble også definert ved hjelp av ACUITY-skalaen. TIMI større blødninger ble definert som intrakranial blødning eller reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på  $\geq 5$  g/dl.

## Heparinindusert trombocytopeni (HIT) og heparinindusert trombocytopeni-trombose syndrom (HITTS).

Kliniske studier på et lite antall pasienter har begrenset informasjon om bruken av Angiox hos pasienter med HIT/HITTS.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Bivalirudins farmakokinetiske egenskaper er funnet å være lineære hos pasienter som gjennomgår PCI og hos pasienter med AKS.

Absorpsjon: Biotilgjengelighet av bivalirudin til intravenøs bruk er fullstendig og umiddelbar. Gjennomsnittlig steady-state konsentrasjon etter en konstant intravenøs infusjon på 2,5 mg/kg/h er 12,4 µg/ml.

Distribusjon: Distribueres raskt mellom plasma og ekstracellulærvæske. Steady-state distribusjonsvolum er 0,1 l/kg. Bivalirudin bindes ikke til plasmaproteiner (annet enn trombin) eller til røde blodceller.

Biotransformasjon: Fordi bivalirudin er et peptid, forventes det at det brytes ned til aminosyrer, med etterfølgende resirkulering av aminosyren i kroppspoolen. Bivalirudin metaboliseres av proteaser, inklusiv trombin. Primærmetabolitten, som dannes ved spalting av Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub>-bindingen av N-terminalsekvensen av trombin, er ikke aktiv på grunn av tap av affinitet til det katalytiske setet til trombin. Ca. 20 % utskilles uforandret i urin.

Eliminasjon: Konsentrasjons-tidsprofilen etter intravenøs administrasjon er godt beskrevet med en to-kompartimentmodell. Elimineringen følger en første ordens prosess med en terminal halveringstid på 25 ± 12 minutter hos pasienter med normal nyrefunksjon. Den korresponderende clearance er ca. 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Nedsatt leverfunksjon: Bivalirudins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men den er ikke forventet å være endret fordi bivalirudin ikke metaboliseres av leverenzymmer som cytokrom P450 isoenzymer.

Nedsatt nyrefunksjon: Systemisk clearance minsker med glomerulusfiltrasjonen (GFR). Utskillelsen av bivalirudin er lik hos pasienter med normal nyrefunksjon og moderat nedsatt nyrefunksjon. Clearance reduseres med ca. 20 % hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og 80 % hos dialysepasienter (tabell 10).

**Tabell 10. Farmakokinetiske parametere for bivalirudin hos pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon**

| <b>Nyrefunksjon (GFR)</b>                    | <b>Clearance (ml/min/kg)</b> | <b>Halveringstid (minutter)</b> |
|--|------------------------------|---------------------------------|
| Normal nyrefunksjon (≥ 90 ml/min)            | 3,4                          | 25                              |
| Mild nedsatt nyrefunksjon (60-89 ml/min)     | 3,4                          | 22                              |
| Moderat nedsatt nyrefunksjon (30-59 ml/min)  | 2,7                          | 34                              |
| Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (10-29 ml/min) | 2,8                          | 57                              |
| Dialyseavhengige pasienter (off-dialysis)    | 1,0                          | 3.5 timer                       |

Hos pasienter med nyresvikt må koagulasjonsparametere som ACT monitoreres under behandling med Angiox.

Eldre: Farmakokinetikk hos eldre pasienter er undersøkt i en renal farmakokinetikkstudie. Dosejustering for denne gruppen skal baseres på nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Kjønn: Kjønn påvirker ikke bivalirudins farmakokinetikk.

Vekt: Dosen er justert for kroppsvekt, angis i mg/kg.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksitet.

Toksisitetsundersøkelser hos dyr med gjentatt eller kontinuerlig eksponering (1 dag til 4 uker med eksponeringsnivåer opp til 10 ganger den kliniske steady-state plasmakonsentrasjonen) var begrenset til forsterkede farmakologiske effekter. Sammenligning mellom engangs og gjentatt doseringsstudier har vist at toksisitet var relatert primært til eksponeringsvarigheten. Alle bivirkninger, primære og sekundære, som var et resultat av forsterket farmakologisk aktivitet, var reversible. Bivirkninger som var et resultat av forlenget fysiologisk stress som en reaksjon på ikke-hemostatisk koagulasjonstilstand ble ikke observert etter kort eksponering sammenlignbar med klinisk bruk, selv ved mye høyere doser.

Bivalirudin er indisert for kortvarig administrasjon, derfor er ikke data på karsinogene langtidseffekter tilgjengelig. Bivalirudin var ikke mutagen eller klastogen i standardundersøkelser for slike effekter.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol  
Natriumhydroksidoppløsning (for pH-justering).

### 6.2 Uforlikeligheter

Følgende legemidler bør ikke blandes med bivalirudin da det har resultert i uklar væske, dannelse av mikropartikler eller utfelling; alteplase, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, proklorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vankomycinhydroklorid.

Følgende seks legemidler viser uforlikelighet med bivalirudin ved visse dosekonsentrasjoner. Tabell 11 gir en oversikt over kjente forlikele og uforlikele konsentrasjoner av disse legemidlene. Legemidlet som er uforlikele med bivalirudin ved høyere konsentrasjoner er: dobutaminhydroklorid, famotidin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam og prometazin HCl.

**Tabell 11. Legemidler med uforlikele dosekonsentrasjoner i forhold til bivalirudin**

| Legemidler med uforlikele dosekonsentrasjoner | Forlikele konsentrasjoner | Uforlikele konsentrasjoner |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Dobutaminhydroklorid                          | 4 mg/ml                   | 12,5 mg/ml                 |
| Famotidin                                     | 2 mg/ml                   | 10 mg/ml                   |
| Haloperidollaktat                             | 0,2 mg/ml                 | 5 mg/ml                    |
| Labetalolhydroklorid                          | 2 mg/ml                   | 5 mg/ml                    |
| Lorazepam                                     | 0,5 mg/ml                 | 2 mg/ml                    |
| Prometazinhydroklorid                         | 2 mg/ml                   | 25 mg/ml                   |

### 6.3 Holdbarhet

4 år

Rekonstituert oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 2–8 °C.

Fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør produktet brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart er det brukerens ansvar å avgjøre brukstid og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Frysetørket pulver:       | Oppbevares ved høyst 25 °C.                      |
| Rekonstituert oppløsning: | Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Må ikke fryses. |
| Fortynnet løsning:        | Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.      |

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Angiox leveres som frysetørket pulver i 10 ml hetteglass til engangsbruk (Type 1) lukket med en bytylgummipropp og forseglet med aluminiumslokk.

Angiox er tilgjengelig i pakninger à 10 hetteglass.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

##### Instrukser til tilberedning

Aseptisk prosedyre skal benyttes ved tilberedning og administrasjon av Angiox.

Tilsett 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til ett hetteglass Angiox og rotér forsiktig til alt er oppløst og oppløsningen er klar.

Trekk ut 5 ml fra hetteglasset, og fortynn videre til et totalt volum på 50 ml med glukose injeksjonsvæske 5 % eller natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Dette gir en sluttkonsentrasjon av bivalirudin på 5 mg/ml.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken bør inspiseres visuelt for utfelling og misfarging. Oppløsning som inneholder utfelling skal ikke brukes.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken vil bli en klar til lett opalescerende, fargeløs til lysegul oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE (NUMRE)**

EU/1/04/289/001/NO

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

20.09.2004/20.09.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

03/2010

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Tyskland

## **B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se vedlegg 1: Preparatomtale pkt. 4.2)

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

### *Risikohåndteringsplan*

Innehaveren av markedsføringstillatelsen forplikter å utføre studier og ytterligere pharmacovigilanceaktiviteter detaljert i Pharmacovigilanceplanen, som avtalt i versjon 8 av risikohåndteringsplanen (RMP) presentert i modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen og eventuelle andre oppdateringer av RMP avtalt med CHMP.

Ifølge CHMP-retningslinjen for risikohåndteringssystem for legemidler til mennesker skal oppdatert RMP sendes inn samtidig med neste Periodiske Sikkerhetsoppdateringsrapport (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- Når ny informasjon, som kan påvirke gjeldende sikkerhetsspesifikasjon, foreligger
- Pharmacovigilanceplan eller risikominimeringsaktiviteter
- Innen 60 dager etter en viktig (pharmacovigilance eller risikominimering) milepæl er nådd
- På oppfordring fra EMEA.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG (10 hetteglass)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning  
bivalirudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.  
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 50 mg bivalirudin.  
Etter fortykning inneholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Mannitol, natriumhydroksid 2 %.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Frysetørket pulver: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Må ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning kastes.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4RS  
STORBRITANNIA

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/289/001/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Begrunnelse for ikke å inkludere Braille akseptert.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning  
bivalirudin  
Til intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 mg

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning bivalirudin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Angiox er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Angiox
3. Hvordan du bruker Angiox
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Angiox
6. Ytterligere informasjon

#### **1. HVA ANGIOX ER, OG HVA DET BRUKES MOT**

Angiox inneholder et middel som heter bivalirudin, som er et antitrombotisk middel. Antitrombotiske midler forhindrer dannelse av blodpropper (trombose).

Angiox brukes til behandling av pasienter:

- med brystmerter på grunn av hjertesykdom (akutt koronarsyndrom – AKS)
- som skal gjennomgå et kirurgisk inngrep for å behandle tilstopping i blodårer (angioplastikk eller perkutan koronar intervensjon – PCI)

#### **2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER ANGIOX**

##### **Bruk ikke Angiox**

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor bivalirudin eller noen av de andre innholdsstoffene i Angiox (se pkt. 6 for oversikt over disse) eller hirudiner.
- dersom du har, eller nylig har hatt blødning i mage, tarm, urinblære eller andre organer f. eks. om du har sett unormalt blod i avføring eller urin (unntatt menstruasjonsblødning).
- hvis du har, eller har hatt, problemer med blodleveringen din (et lavt antall blodplater).
- dersom du har alvorlig høyt blodtrykk.
- hvis du har infeksjon i hjertets vev.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer eller dersom du trenger dialyse.

Rådspør lege dersom du er usikker.

##### **Vis forsiktighet ved bruk av Angiox**

- dersom det oppstår blødninger (dersom det skjer, skal behandling med Angiox stanses). Gjennom hele behandlingsperioden kontrollerer legen om du har tegn på blødninger.
- dersom du tidligere har fått behandling med legemidler som likner Angiox (f.eks. lepirudin).
- før oppstart av behandlingen, informerer legen deg om tegnene på en allergisk reaksjon. Slike reaksjoner er sjeldne (oppstår hos 1 til 10 brukere av 10 000).

- dersom du får strålebehandling i blodårene som fører blod til hjertet (behandling som kalles beta- eller gamma-brakyterapi).
- dersom du er et barn (under 18 år), ettersom dette legemidlet ikke egner seg for deg.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Angiox:**

Informér legen din:

- dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.
- Dersom du bruker blodfortynnende midler (antikoagulantia, f. eks. warfarin) eller midler som forhindrer dannelse av blodpropp (antitrombotika).

Fordi disse midlene kan øke risikoen for bivirkninger som blødning, når det gis samtidig med Angiox.

### **Graviditet og amming**

Du **må** informere legen din dersom:

- du er, eller tror du kan komme til å bli gravid.
- du planlegger å bli gravid.
- du ammer.

Angiox skal ikke brukes under graviditet med mindre det er klart nødvendig. Legen din vil avgjøre om behandlingen er hensiktsmessig for deg.

Dersom du ammer avgjør legen din om Angiox skal brukes eller ikke.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre og bruke maskiner, men legemidlets effekt er kjent for å være kortvarige. Angiox gis bare til en pasient på sykehus. Det er derfor usannsynlig at det skal påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

## **3. HVORDAN DU BRUKER ANGIOX**

Behandling med Angiox overvåkes av en lege. Legen bestemmer hvor mye Angiox du skal ha, og vil klargjøre medisinen.

Angiox gis som injeksjon, fulgt av infusjon (drypp), i en vene (aldri i en muskel). Dette gis under oppsyn av lege med erfaring i behandling av pasienter med hjertesykdom.

Dosen avhenger av vekten din eller typen behandling du skal ha.

### **Dosering**

**For pasienter med akutt koronarsyndrom (AKS) er den anbefalte startdosen:**

- **0,1 mg/kg** kroppsvekt som en injeksjon fulgt av en infusjon (drypp) på **0,25 mg/kg** kroppsvekt per time.

Dersom du, **etter dette**, trenger perkutan koronar intervensjon, vil dosen økes til:

- **0,5 mg/kg** kroppsvekt som injeksjon fulgt av en infusjon på **1,75 mg/kg** kroppsvekt per time.

Når denne behandlingen er ferdig, kan infusjonsdosen reduseres til **0,25 mg/kg** kroppsvekt per time igjen.

Dersom du trenger en bypass-operasjon, skal behandlingen med bivalirudin enten stanses én time før operasjonen eller en bolusdose på **0,5 mg/kg** kroppsvekt administreres ved injeksjon etterfulgt av en infusjon på **1,75 mg/kg** kroppsvekt per time.

**For pasienter som skal gjennomgå perkutan koronar intervensjon (PCI)** er den anbefalte dosen:

- **0,75 mg/kg** kroppsvekt som injeksjon fulgt av en infusjon på **1,75 mg/kg** kroppsvekt per time. (Infusjonen kan vare i opptil 4 timer).

Dosen kan reduseres dersom du har milde nyreproblemer.

Legen avgjør hvor lenge du skal behandles.

### **Dersom du får for mye av Angiox**

Det er legen som bestemmer hvordan du skal behandles, også når det gjelder når behandlingen skal stoppes og overvåking av eventuelle negative effekter.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Angiox forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkningene forekommer med en bestemt hyppighet, som er definert som følger:

- svært vanlige: oppstår hos mer enn 1 av 10 brukere
- vanlige: oppstår hos 1 til 10 av 100 brukere
- mindre vanlige: oppstår hos 1 til 10 av 1000 brukere
- sjeldne: oppstår hos 1 til 10 av 10 000 brukere
- svært sjeldne: oppstår hos færre enn 1 av 10 000 brukere
- ikke kjent: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Dersom bivirkninger oppstår, kan det være behov for legehjelp.

De vanligste, viktige bivirkningene etter behandling med Angiox, er blødninger som kan forekomme hvor som helst i kroppen. Disse kan bli alvorlige og kan, **i sjeldne tilfeller**, være fatale. Forekomst av blødning er mer sannsynlig når Angiox brukes i kombinasjon med andre antikoagulantia eller antitrombotika (se pkt. 2 "Bruk av andre legemidler").

Dersom du får en av følgende, potensielt alvorlige, bivirkninger:

- **mens du er på sykehus: informer lege eller sykepleier umiddelbart**
- **etter at du har forlatt sykehuset: gå umiddelbart til akuttmottaket på ditt nærmeste sykehus**
- **Blødning** – en svært **vanlig** bivirkning. Dette kan resultere i komplikasjoner som anemi (et lavt antall blodceller) eller hematom (blåmerker).
- **Allergiske reaksjoner**, som utslett (elveblest), kløe på hele kroppen, sammensnøring i brystet. Dette er **mindre vanlige** bivirkninger som kan være alvorlige eller dødelige.
- **Trombose** (blodpropp) en **vanlig** bivirkning som kan resultere i alvorlige eller dødelige komplikasjoner som hjerteinfarkt.
- **Blødning og blåmerker ved injeksjonsstedet** (etter PCI) som kan være smertefullt. Disse bivirkningene er **vanlige**.

Dersom du får en av følgende (potensielt mindre alvorlige) bivirkninger:

- **mens du er på sykehus: informer lege eller sykepleier**
- **etter at du har forlatt sykehuset: gå umiddelbart til akuttmottaket på ditt nærmeste sykehus**

Mindre vanlige bivirkninger:

- **kraftige** blåmerker (som kan være beroende på reduksjon i antallet blodplater i blodet ditt. Dette kan forhindre at blodet ditt leverer seg som det skal)
- hodepine
- forandringer i blodtrykk
- forandringer i hjerterytmen
- kvalme og/eller oppkast
- ryggmerter
- brystmerter
- kortpustethet
- utslett

**Kontakt lege dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

## 5. HVORDAN DU OPPBEVARER ANGIOX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Angiox etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen. Utløpsdatoen henviser til siste dagen i den måneden.

Lyofilisert (frysetørket) pulver: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Oppløsningen skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.

Legen vil kontrollere oppløsningen og kaste den dersom den inneholder partikler eller er misfarget.

## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av Angiox:

- Virkestoff er bivalirudin.
- Hvert hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.
- Etter rekonstituering inneholder 1 ml 50 mg bivalirudin.
- Etter fortynning inneholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

Hjelpestoffer er mannitol og natriumhydroksid (for pH-justering).

### Hvordan Angiox ser ut og innholdet i pakningen

Angiox er et hvitt til gråhvitt pulver i hetteglass.

Angiox er tilgjengelig i kartonger à 10 hetteglass.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

The Medicines Company UK Limited

115L Milton Park

Abingdon

Oxfordshire

OX 14 4SA

STORBRITANNIA

**Tilvirker**

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

Ferrer-Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 5281700

**Polska**

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

**España**

Ferrer Farma, S.A.

Tel.: +34 93 600 37 00

**Portugal**

Ferrer-Azevedos, S.A.  
Tel.: +351 21 444 96 00

**France****România**

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent: 03/2010**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.emea.europa.eu>.