

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține bivalirudină 250 mg.

După reconstituire, 1 ml conține bivalirudină 50 mg.

După diluție, 1 ml conține bivalirudină 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Angiox este indicat pentru utilizarea ca anticoagulant la pacienții adulți supuși intervențiilor coronariene percutanate (PCI), inclusiv la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși intervențiilor coronariene percutanate primare.

De asemenea, Angiox este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST programați pentru intervenție de urgență sau în așteptare.

Angiox trebuie administrat cu acid acetilsalicilic și clopidogrel.

4.2 Doze și mod de administrare

Angiox trebuie administrat de către medici specialiști, cu experiență în intervențiile coronariene.

Doze

Pacienți supuși unei PCI, inclusiv unei intervenții primare

Doza de Angiox recomandată pentru pacienții supuși unei PCI este de 0,75 mg/kg, administrată intravenos în bolus, urmată imediat de perfuzie intravenoasă cu o viteză de perfuzie de 1,75 mg/kg și oră, cel puțin până la sfârșitul intervenției. Perfuzia poate continua timp de 4 ore după PCI, dacă starea clinică permite aceasta. La sfârșitul perfuziei de 1,75 mg/kg și oră, se poate continua cu o doză redusă de perfuzie de 0,25mg/kg și oră, timp de 4-12 ore, dacă starea clinică o permite.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție după PCI primară pentru a identifica eventualele semne și simptome de ischemie miocardică.

Pacienți cu angină pectorală instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST

Doza de Angiox recomandată pentru începerea tratamentului la pacienții cu SCA este de 0,1 mg/kg, în bolus, urmată de perfuzie în doză de 0,25 mg/kg și h. Pacienții care necesită continuarea tratamentului, pot continua perfuzia cu doza de 0,25 mg/kg și h până la 72 ore.

Dacă pacientul necesită PCI, trebuie administrată suplimentar, în bolus, o doză de 0,5 mg/kg de bivalirudină înainte de procedură, iar doza perfuzabilă trebuie crescută la 1,75 mg/kg și h pe toată durata procedurii.

După PCI, reducerea dozei perfuzabile la 0,25 mg/kg și h trebuie făcută în următoarele 4–12 ore în funcție de răspunsul clinic.

La pacienții care sunt supuși intervenției de bypass aortocoronarian (CAGB), perfuzia intravenoasă cu bivalirudină trebuie continuată pe toată durata intervenției. Imediat înainte de intervenție trebuie administrată în bolus o doză de 0,5 mg/kg, urmată de o perfuzie cu doza de 1,75 mg/kg și h pe toată durata intervenției.

La pacienții la care se intervine pentru bypass aortocoronarian (CAGB), perfuzia cu bivalirudină trebuie administrată cu cel puțin 1 oră înainte de începerea intervenției chirurgicale, apoi se oprește administrarea, iar pacienții vor fi tratați cu heparină nefracționată (HNF).

Eficacitatea și siguranța unei singure doze de Angiox administrate în bolus nu au fost evaluate, și nu este recomandată, nici dacă este programată o intervenție PCI de scurtă durată.

Timpul de coagulare activată (TCA) poate fi utilizat pentru a evalua activitatea bivalirudinei.

Cu scopul de a evita valorile scăzute ale TCA, medicamentul reconstituit sau diluat trebuie agitat înainte de utilizare și se administrează intravenos în bolus rapid.

Valorile TCA la 5 minute după administrarea bivalirudinei în bolus sunt în medie de 365 ± 100 secunde. Dacă după 5 minute TCA este mai mic de 225 secunde, trebuie administrată în bolus o a doua doză de 0,3 mg/kg.

Când valoarea TCA este mai mare de 225 secunde, nu este necesară o monitorizare suplimentară dacă doza de 1,75 mg/kg este administrată corect în perfuzie.

Cateterul poate fi scos la 2 ore după întreruperea perfuziei cu bivalirudină, fără monitorizarea suplimentară a TCA.

Insuficiență renală

Angiox este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și al celor dializați (vezi pct. 4.3).

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza în SCA (0,1 mg/kg în bolus sau 0,25 mg/kg și h în perfuzie) nu trebuie ajustată.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-59 ml/min) supuși PCI (chiar dacă sunt tratați sau nu cu bivalirudină pentru SCA) trebuie să primească o perfuzie cu o viteză de perfuzare mai mică, de 1,4 mg/kg și h. Doza administrată în bolus nu trebuie să difere de doza recomandată mai sus, pentru SCA sau PCI.

Pe durata PCI, monitorizarea timpului de coagulare cum ar fi TCA este recomandată la pacienții cu insuficiență renală.

Timpul de coagulare activată (TCA) trebuie determinat la 5 minute după doza administrată în bolus. Dacă TCA este mai mic de 225 secunde, se administrează în bolus o a doua doză de 0,3 mg/kg. TCA trebuie determinat din nou, la 5 minute după administrarea în bolus a celei de a doua doze.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor. Studiile de farmacocinetică indică o metabolizare scăzută a bivalirudinei la nivel hepatic, de aceea siguranța și eficacitatea bivalirudinei nu au fost studiate specific la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici

Se recomandă prudență în cazul pacienților vârstnici deoarece funcția renală scade cu înaintarea în vârstă.

Copii și adolescenți

Nu există indicații relevante privind utilizarea Angiox la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Utilizarea concomitentă cu alt tratament anticoagulant

La pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare, tratamentul standard adjuvant administrat înainte de internarea în spital trebuie să includă clopidogrel, și poate include de asemenea administrarea precoce de HNF (vezi pct. 5.1).

Pacienții pot să înceapă tratamentul cu Angiox la 30 minute după întreruperea heparinei nefracționate administrată intravenos, sau la 8 ore după întreruperea heparinei cu greutate moleculară mică administrată subcutanat.

Angiox poate fi utilizat în asociere cu un inhibitor al GP IIb/IIIa. Vezi pct. 5.1. pentru informații suplimentare privind administrarea de bivalirudină cu sau fără un inhibitor al GP IIb/IIIa.

Mod de administrare

Angiox se administrează pe cale intravenoasă.

Inițial, Angiox trebuie reconstituit în vederea obținerii unei soluții de bivalirudină de 50 mg/ml. Medicamentul reconstituit trebuie apoi diluat din nou într-un volum total de 50 ml pentru a obține o soluție de bivalirudină de 5 mg/ml.

Medicamentul reconstituit și diluat trebuie omogenizat cu grijă înainte de administrare.

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni complete privind modul de administrare.

Angiox se administrează în cantități ce variază în funcție de greutatea corporală, cu un bolus inițial (prin injecție intravenoasă rapidă) urmat de perfuzie intravenoasă.

4.3 Contraindicații

Angiox este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate cunoscută la bivalirudină sau la oricare dintre excipienți, sau la hirudine
- sângerare activă sau risc crescut de sângerare datorită tulburărilor de hemostază și/sau tulburărilor ireversibile de coagulare
- hipertensiune arterială severă necontrolată terapeutic
- endocardite bacteriene subacute
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și la pacienții dependenți de dializă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Angiox nu este destinat pentru utilizare intramusculară. Nu trebuie administrat intramuscular.

Hemoragie

În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați atent pentru semnele și simptomele sângerării, în special dacă bivalirudina este asociată cu un alt anticoagulant (vezi pct. 4.5). Deși cele mai multe sângerări asociate cu bivalirudina apar la locul punțiilor arteriale, la pacienții supuși PCI, hemoragia poate apare și în alte locuri în timpul terapiei. Scăderi inexplicabile ale hematocritului, hemoglobinei sau presiunii arteriale poate indica o hemoragie. Tratamentul trebuie întrerupt dacă se observă sau se suspectează sângerarea.

Nu se cunoaște antidotul bivalirudinei, dar efectul acesteia scade rapid în timp ($T_{1/2}$ este între 35 și 40 minute).

Administrarea concomitentă cu inhibitori plachetari sau anticoagulante

Utilizarea concomitentă de medicamente anticoagulante poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5). Atunci când bivalirudina este administrată concomitent cu un inhibitor plachetar sau un medicament anticoagulant, parametrii clinici și biologici ai hemostazei trebuie monitorizați atent.

În cazul pacienților care utilizează warfarină și cărora li se administrează bivalirudină, trebuie luată în considerare monitorizarea raportului internațional normalizat (INR – International Normalized Ratio), pentru a se asigura faptul că acesta revine la valoarea anterioară tratamentului, după întreruperea administrării bivalirudinei.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate tip alergic au fost raportate mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$) în cadrul studiilor clinice. Trebuie luate toate măsurile de precauție pentru a depista pacienții alergici la această substanță. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ erupție cutanată, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie. În caz de șoc, trebuie instituit tratamentul medical standard. Anafilaxia, incluzând șocul anafilactic cu evoluție letală, au fost raportate foarte rar ($\leq 1/10000$) după punerea pe piață a medicamentului (vezi pct. 4.8).

Apariția anticorpilor antibivalirudină este rară și nu a fost asociată cu reacții alergice sau anafilactice. Se recomandă prudență la pacienții tratați anterior cu lepirudină, care au dezvoltat anticorpi antilepirudină.

Tromboză acută de stent

La pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare s-a observat tromboză acută de stent (<24 ore), tratată prin revascularizarea vasului responsabil (RVR) (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Pacienții ar trebui să rămână timp de cel puțin 24 de ore într-o unitate unde s-ar putea trata complicațiile ischemice, iar după PCI primară trebuie atent monitorizați pentru semne și simptome ale ischemiei miocardice.

Brahiterapia

Formarea de trombi în timpul procedurii, a fost observată în timpul brahiterapiei cu raze gamma cu Angiox.

Angiox trebuie utilizat cu prudență în timpul brahiterapiei cu raze beta.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate cu inhibitori plachetari, incluzând acid acetilsalicilic, ticlopidină, clopidogrel, abciximab, eptifibatidă sau tirofiban. Rezultatele nu au arătat interacțiuni farmacodinamice cu aceste substanțe.

Având în vedere mecanismul de acțiune, asocierea cu medicamentele anticoagulante (heparină, warfarină, trombolitice sau antiagregante plachetare) poate duce la creșterea riscului de sângerare.

În cazul în care bivalirudina este asociată cu antiagregante plachetare sau cu medicamente anticoagulante, parametrii clinici și biologici ai hemostazei trebuie monitorizați cu regularitate.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date sau datele existente sunt limitate privind utilizarea bivalirudinei la femeile gravide. Studiile la animale cu privire la efectele acesteia asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3).

Angiox nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a mamei necesită tratamentul cu bivalirudină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bivalirudina se excretă în laptele uman. Angiox trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În toate studiile clinice, datele cu privire la apariția sângerărilor au fost colectate separat de celelalte reacții adverse și sunt prezentate în Tabelul 8 cu definițiile corespunzătoare utilizate în fiecare studiu.

Studiul HORIZONS (*Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare*)

Următoarele informații despre reacțiile adverse sunt bazate pe un studiu clinic efectuat cu bivalirudină la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare; 1800 pacienți au fost randomizați numai la bivalirudină, iar 1802 pacienți au fost randomizați la heparină și un inhibitor al GP IIb/IIIa. Reacțiile adverse grave au fost raportate mai frecvent la grupul cu heparină și un inhibitor al GP IIb/IIIa comparativ cu grupul tratat cu bivalirudină.

Un total de 55,1% din pacienții cărora li s-a administrat bivalirudină au avut cel puțin un eveniment advers raportat și 8,7% au avut o reacție adversă raportată. Reacțiile adverse la bivalirudină sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe, în Tabelul 1. Incidența trombozei de stent în primele 24 de ore a fost de 1,5% la pacienții cărora li s-a administrat bivalirudină, față de 0,3% la pacienții tratați cu HNF plus inhibitor al GP IIb/IIIa ($p=0,0002$). În urma trombozei acute de stent au survenit două decese, 1 în fiecare grup de studiu. Incidența trombozei de stent între 24 de ore și 30 de zile a fost de 1,2 la pacienții tratați cu bivalirudină, față de 1,9% la pacienții tratați cu HNF plus inhibitor al GP IIb/IIIa ($p=0,1553$). În urma trombozei subacute de stent au survenit un total de 17 decese, 3 în grupul tratat cu bivalirudină și 14 în grupul tratat cu HNF plus inhibitor al GP IIb/IIIa. Nu s-au raportat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește apariția trombozei de stent între cele două grupuri la 30 de zile ($p=0,3257$) și 1 an ($p=0,7754$).

Numărul de trombocite, sângerarea și coagularea

În studiul HORIZONS, atât sângerări majore cât și minore au apărut frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Atât sângerarea minoră cât și cea majoră au fost semnificativ mai puțin frecvente la pacienții tratați cu bivalirudină decât la pacienții tratați cu heparină plus inhibitor al GP IIb/IIIa. Incidența sângerărilor majore este precizată în Tabelul 8. Sângerările majore au apărut cel mai frecvent la nivelul locului de introducere a cateterului. Cel mai frecvent eveniment a fost un hematom cu diametrul < 5 cm la locul de puncție.

În studiul HORIZONS, trombocitopenia a fost raportată la 26 (1,6%) din pacienții tratați cu bivalirudină și la 67 (3,9%) din pacienții tratați cu heparină plus inhibitor al GP IIb/IIIa. Tuturor pacienților tratați cu bivalirudină li s-a administrat concomitent aspirină, tuturor cu excepția unuia

singur căruia i s-a administrat clopidogrel și a 15 pacienți cărora li s-a administrat de asemenea un inhibitor al GP IIb/IIIa.

Tabelul 1. Studiul HORIZONS; date privind reacțiile adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$)
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie, trombocitopenie,	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică și șoc anafilactic, incluzând cazuri cu evoluție letală	
Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană	Cefalee
Tulburări cardiace		Angină pectorală, Tromboza arterelor coronare	
Tulburări vasculare	Hemoragie majoră cu orice localizare, inclusiv cazuri cu evoluție letală, hemoragie minoră	Hematom, hipotensiune arterială	Pseudoanevrism vascular
Tulburări gastro-intestinale		Hemoragie retroperitoneală, hematemeză, hemoragie gastro- intestinală, melenă, greață	Hemoragie esofagiană, hemoragie peritoneală, hematom retroperitoneal, vărsături
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie, epistaxis, hemoragie pulmonară	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze		Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri inghinale
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Tromboză de stent coronarian, inclusiv cazuri cu evoluție letală, hematoame la locul de puncție, hemoragie la	Leziune de reperfuzie (fără reluare a fluxului sau cu flux reduc), contuzie	

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$)
	locul de puncție		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie	

Studiul ACUITY (Pacienți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST

Următoarele informații despre reacțiile adverse sunt bazate pe un studiu clinic (ACUITY) efectuat cu bivalirudină, la un lot de 13.819 pacienți cu SCA; 4612 pacienți au fost randomizați numai cu bivalirudină, 4604 pacienți au fost randomizați cu bivalirudină și un inhibitor al GP IIb/IIIa, iar 4603 pacienți au fost randomizați fie cu heparină nefracționată fie cu enoxiparină, plus un inhibitor al GP IIb/IIIa. Reacțiile adverse au apărut mai frecvent la femei și la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, în ambele grupuri de pacienți tratați cu bivalirudină și în grupul comparator tratat cu heparină, față de grupurile bărbați sau pacienți mai tineri.

Aproximativ 23,3% din pacienții care au fost tratați cu bivalirudină au avut cel puțin un eveniment advers raportat și 2,1% au avut o reacție adversă raportată. Reacțiile adverse ale bivalirudinei sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe, în tabelul 2.

Numărul de trombocite, sângerarea și coagularea

În studiul ACUITY, datele cu privire la apariția sângerărilor au fost colectate separat de celelalte reacții adverse.

Sângerările majore măsurate pe scala ACUITY au fost definite ca: intracraniene, retroperitoneale, intraoculare, hemoragii la nivelul locului de administrare necesitând intervenții radiologice și chirurgicale, hematom cu diametru ≥ 5 cm la nivelul locului de administrare, reducerea concentrației de hemoglobină ≥ 4 g/dl în absența unei surse de sângerare vizibile, reducerea concentrației de hemoglobină ≥ 3 g/dl cu sursă de sângerare vizibilă, repetarea operației în caz de sângerare sau utilizarea oricărui medicament sanguin pentru transfuzie. Sângerările minore au fost definite ca orice eveniment hemoragic observat, care nu îndeplinește criteriile sângerărilor majore. Sângerările minore au apărut foarte frecvent ($\geq 1/10$) și sângerările majore au apărut frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Frecvențele sângerărilor majore sunt indicate în Tabelul 8 pentru grupul ITT (pe baza intenției de tratament) și Tabelul 10 pentru grupul per protocol (cărora li s-a administrat clopidogrel și aspirină). Atât sângerarea minoră și cât cea majoră au fost semnificativ mai puțin frecvente la grupul la care s-a administrat bivalirudină decât la grupurile la care s-au administrat heparină plus inhibitori ai GP IIb/IIIa și bivalirudină plus inhibitori ai GP IIb/IIIa. Efecte similare de reducere a sângerării au fost observate la pacienții care au fost trecuți pe tratament cu bivalirudină de pe tratament heparinic (N = 2078).

Sângerările majore au apărut cel mai frecvent la nivelul locului de introducere a cateterului. Alte locuri de sângerare observate mai puțin frecvent, cu frecvență mai mare de 0,1% (mai puțin frecvent) sunt alte locuri de puncție venoasă, spațiul retroperitoneal și tractul gastrointestinal, urechile, nasul și gâtul.

La 10 pacienți tratați cu bivalirudină, care au participat la studiul ACUITY (0,1%), a fost raportată trombocitopenia. Majorității acestor pacienți li s-au administrat concomitent acid acetilsalicilic și clopidogrel; de asemenea, 6 din 10 pacienți au primit și un inhibitor al GP IIb/IIIa. Mortalitatea în rândul acestor pacienți a fost zero.

Tabelul 2. Studiul ACUITY; date privind reacțiile adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și ≤ 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și ≤ 1/1000)
Tulburări hematologice și limfatic			Creșterea INR, trombocitopenie, anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică și șoc anafilactic, inclusiv cazuri de deces	
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee	Hemoragie intracraniană
Tulburări acustice și vestibulare				Otoragie
Tulburări cardiace				Bradicardie, hemopericard
Tulburări vasculare	Hemoragie minoră cu orice localizare	Hemoragie majoră cu orice localizare, inclusiv cazuri de deces, tromboză inclusiv cazuri de deces	Hipotensiune arterială	Pseudoanevrism vascular
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis	Hemoragie faringiană, hemoptizie
Tulburări gastro-intestinale			Hemoragie gastro-intestinală, hemoragie gingivală, greață, hemoragie retroperitoneală, melenă, vărsături	Hematemeză
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Echimoze		Urticarie, erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri toracice, dureri dorsale, dureri inghinale	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Hemoragie la nivelul locului de puncție vasculară, hematom < 5 cm la nivelul locului de puncție vasculară		Hematom > 5 cm la nivelul locului de puncție vasculară	<i>Reacții la nivelul locului de injectare</i>

Studiul REPLACE-2 (Pacienți supuși unei intervenții coronariene percutanate)

Următoarele date privind reacțiile adverse au fost obținute în urma unui studiu clinic privind utilizarea **bivalirudinei** la 6.000 de pacienți supuși unei intervenții PCI, din care jumătate au fost tratați cu bivalirudină (REPLACE-2). Evenimentele adverse au fost mai frecvente în cazul femeilor și al pacienților cu vârsta peste 65 de ani, atât în grupul comparator tratat cu bivalirudină, cât și în grupul comparator tratat cu heparină, comparativ cu pacienții mai tineri sau de sex masculin.

Aproximativ 30% din pacienții tratați cu bivalirudină au prezentat cel puțin un eveniment advers, iar 3% au prezentat o reacție adversă. Reacțiile adverse ale bivalirudinei sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme sau organe, în Tabelul 3.

Trombocitele, sângerarea și coagularea

În cadrul studiului REPLACE-2, datele privind sângerarea au fost colectate separat de cele privind evenimentele adverse. Frecvențele sângerărilor majore în cadrul grupului de studiu pe baza intenției de tratament sunt indicate în Tabelul 8.

Sângerarea majoră a fost definită ca apariția oricăruia dintre următoarele: hemoragie intracraniană, hemoragie retroperitoneală, pierderi de sânge care duc la administrarea prin transfuzie a cel puțin două unități de sânge integral sau concentrat de globule roșii sau sângerare ce are ca rezultat o scădere mai mare de 3 g/dl a concentrației de hemoglobină sau o scădere mai mare de 4 g/dl a concentrației de hemoglobină (sau de 12% a hematocritului) fără identificarea locației sângerării. Hemoragia minoră a fost definită ca orice sângerare observabilă care nu îndeplinește criteriile necesare pentru clasificarea ca hemoragie majoră. Sângerările minore au apărut foarte frecvent ($\geq 1/10$), iar cele majore au apărut frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Atât sângerările minore, cât și cele majore au fost considerabil mai puțin frecvente la pacienții tratați cu bivalirudină comparativ cu pacienții din grupul comparator tratat cu heparină și inhibitor al GP IIb/IIIa. Sângerările majore au apărut cel mai frecvent la nivelul locului de introducere a cateterului. Printre celelalte locuri de sângerare observate mai puțin frecvent, cu frecvență mai mare de 0,1% (mai puțin frecvent), s-au numărat "alte" locuri de puncție venoasă, spațiul retroperitoneal și tractul gastro-intestinal, urechile, nasul și gâtul.

În cadrul studiului REPLACE-2, trombocitopenia a apărut la 20 de pacienți tratați cu bivalirudină (0,7%). Majorității acestor pacienți li s-a administrat concomitent aspirină și clopidogrel, iar 10 din 20 de pacienți au primit de asemenea inhibitor al GP IIb/IIIa. Nu au existat cazuri de deces.

Tabelul 3. Studiul REPLACE-2; date privind reacțiile adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$)	Rare $\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$
Tulburări hematologice și limfatic			Trombocitopenie, anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică și șoc anafilactic, inclusiv cazuri de deces	
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee	Hemoragie intracraniană
Tulburări acustice și vestibulare				Otoragie
Tulburări cardiace			Angină pectorală, hemopericard, tahicardie	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și ≤ 1/100)	Rare ≥ 1/10000 și ≤ 1/1000
			ventriculară, bradicardie	
Tulburări vasculare	Hemoragie minoră cu orice localizare	Hemoragie majoră cu orice localizare inclusiv cazuri de deces, tromboză inclusiv cazuri de deces	Hipotensiune arterială, tulburări vasculare, anomalii vasculare	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis, hemoragie faringiană, dispnee, hemoptizie	
Tulburări gastro-intestinale			Greață, hemoragie gingivală, vărsături, hemoragie retroperitoneală, hemoragie gastro-intestinală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Urticarie, erupții cutanate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri dorsale	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Hemoragie la nivelul locului de puncție vasculară, dureri la nivelul locului de injecție, dureri toracice, hemoragie la nivelul locului de injectare	

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri de supradozaj de până la 10 ori doza recomandată. De asemenea, a fost raportată administrarea în bolus a unor doze unice de până la 7,5 mg bivalirudină/kg. În unele cazuri de supradozaj au apărut sângerări.

În caz de supradozaj, tratamentul cu bivalirudină trebuie imediat întrerupt și pacientul trebuie monitorizat atent pentru decelarea oricărei manifestări de sângerare.

În cazul unei sângerări majore, tratamentul cu bivalirudină trebuie imediat întrerupt. Cu toate că nu se cunoaște un antidot la bivalirudină, bivalirudina este hemodializabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori direcți ai trombinei, codul ATC: B01AE06.

Angiox conține bivalirudină, un inhibitor direct și specific al trombinei, care se leagă atât de situsul catalitic, cât și de exositusul anionic al trombinei, atât în faza fluidă cât și în cea de cheag.

Trombina are un rol central în procesul de tromboză, activând scindarea fibrinogenului în monomeri de fibrină și activează transformarea factorului XIII în Factor XIIIa, permițând fibrinei să dezvolte legături covalente în rețea, care stabilizează trombusul. De asemenea, trombina activează factorul V și factorul VIII, care stimulează suplimentar formarea trombinei și activarea plachetară, stimulând agregarea și eliberarea plachetară. Bivalirudina inhibă ambele efecte ale trombinei.

Legarea bivalirudinei de trombină, și în acest mod activitatea acesteia, este reversibilă pe măsură ce trombina scindează încet bivalirudina, legătura Arg₃–Pro₄, având ca rezultat refacerea funcției situsului trombinic activ. În acest mod, bivalirudina acționează inițial ca un inhibitor complet necompetitiv al trombinei, dar se transformă în timp pentru a deveni un inhibitor competitiv care permite moleculelor de trombină inițial inhibate să interacționeze cu alte substraturi ale cheagului și să coaguleze dacă este necesar.

Studiile *in vitro* au demonstrat că bivalirudina inhibă atât trombina solubilă (liberă), cât și cea care ia parte la formarea cheagurilor. Bivalirudina rămâne activă și nu este neutralizată de substanțele rezultate din eliberarea plachetară.

De asemenea, studiile *in vitro* au arătat că bivalirudina prelungește timpul parțial de activare al tromboplastinei (aPTT), timpul trombinic (TT) și timpul protrombinic (PT) ale plasmei umane normale, în funcție de concentrație și bivalirudina nu induce agregarea plachetară împotriva serului pacienților cu istoric de sindrom trombocitopenic indus de heparină/sindrom trombotic (STIH/ST).

La voluntarii sănătoși și la pacienți, bivalirudina are o activitate anticoagulantă dependentă de doză și concentrație, după cum a fost evidențiată de creșterea TCA, aPTT, PT, INR și TT. Administrarea intravenoasă a bivalirudinei are acțiune anticoagulantă în câteva minute.

Efectele farmacodinamice ale bivalirudinei pot fi evaluate determinând efectul anticoagulant inclusiv TCA. Valoarea TCA este corelată pozitiv cu doza și concentrația plasmatică ale bivalirudinei administrate. Datele de la 366 pacienți indică faptul că valoarea TCA nu este afectată de administrarea concomitentă a tratamentului cu un inhibitor al GP IIb/IIIa.

Studiile clinice au demonstrat acțiunea anticoagulantă adecvată a bivalirudinei, în timpul procedurii PCI.

Studiul HORIZONS (*Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare*)

Studiul HORIZONS a fost un studiu clinic prospectiv, cu două brațe, orb, randomizat, multicentric pentru stabilirea siguranței și eficacității bivalirudinei administrată la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși unei intervenții coronariene percutanate primare, cu implantare de stent, fie cu stent cu paclitaxel cu eliberare lentă (TAXUS™), fie cu un stent identic metalic simplu (Express2™). Un total de 3602 pacienți au fost randomizați pentru a primi fie bivalirudină (1800 de pacienți), fie heparină nefracționată plus un inhibitor al GP IIb/IIIa (1802 pacienți). Tuturor pacienților li s-a administrat aspirină și clopidogrel. Dintre aceștia, de două ori mai mulți pacienți (aproximativ 64%) au primit o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel față de doza de încărcare de 300 mg de clopidogrel. Aproximativ 66% dintre pacienți au fost tratați în prealabil cu heparină nefracționată.

Doza de bivalirudină utilizată în cadrul studiului HORIZONS a fost aceeași ca cea utilizată în studiul REPLACE-2 (0,75 mg/kg administrată în bolus, urmată de o perfuzie de 1,75 mg/kg și oră). Un total de 92,9% din pacienții tratați au fost supuși unei intervenții coronariene percutanate primare ca strategie primară de tratament.

Analizele și rezultatele studiului HORIZONS la 30 de zile pentru populația totală (ITT) sunt prezentate în Tabelul 4. Rezultatele la 1 an au fost compatibile cu cele la 30 de zile.

Clasificarea sângerărilor și apariția acestora în cadrul studiului HORIZONS sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 4. Rezultatele studiului HORIZONS la 30 de zile (populație în intenție de tratament)

Obiectiv final	Bivalirudină (%)	Heparină nefracționată + inhibitor al GP IIb/IIIa (%)	Risc relativ [Î 95%]	valoarea p*
	N = 1800	N = 1802		
<u>Criteriu compus la 30 zile</u>				
ECM ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Sângerare majoră ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Componentele ischemiei				
Deces de orice cauză	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarct	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularizarea vasului responsabil de ischemie	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
AVC	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Valoarea p de superioritate. ¹ Evenimentele cardiace majore (ECM)/evenimentele ischemice au fost definite ca apariția oricărui dintre următoarele: deces, reinfarct, accidentul vascular cerebral sau revascularizarea vasului responsabil de ischemie. ² Sângerarea majoră a fost definită utilizând scala de sângerare ACUITY.

Studiul ACUITY (Pacienți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST)

Studiul ACUITY este un studiu prospectiv, randomizat, deschis, cu bivalirudină cu sau fără un inhibitor al GP IIb/IIIa (respectiv brațul B sau C) versus heparină nefracționată sau enoxiparină cu un inhibitor al GP IIb/IIIa (brațul A) efectuat la un lot de 13.819 pacienți cu SCA cu risc înalt.

În brațele B și C ale studiului ACUITY, doza recomandată de bivalirudină a fost inițial administrată după randomizare în bolus i.v. de 0,1 mg/kg, urmată de perfuzie endovenoasă continuă de 0,25 mg/kg și h în timpul angiografiei sau la indicațiile clinice.

Suplimentar, la pacienții programați pentru PCI s-a administrat în bolus 0,5 mg bivalirudină/kg, iar doza perfuzabilă a fost crescută la 1,75 mg/kg și h.

În brațul A al studiului ACUITY, heparina nefracționată (HNF) sau enoxiparina au fost administrate în concordanță cu ghidurile relevante pentru managementul SCA la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST. De asemenea, pacienții din brațele A și B au fost

randomizați pentru a primi un inhibitor al GP IIb/IIIa chiar înaintea angiografiei sau în timpul PCI. Un total de 356 (7,7%) pacienți randomizați brațului C au primit și un inhibitor al GP IIb/IIIa.

Caracteristicile pacienților cu risc înalt din studiul ACUITY, care au făcut angiografie în primele 72 ore au fost distribuite echilibrat celor trei brațe ale studiului. Aproximativ 77% dintre pacienți au avut ischemie recurentă, aproximativ 70% au avut modificări dinamice de ECG sau biomarkeri cardiaci crescuți, aproximativ 28% au avut diabet zaharat și aproximativ 99% dintre pacienți au făcut angiografie în primele 72 ore.

După evaluarea angiografică, pacienții au fost direcționați pentru terapie medicală (33%), PCI (56%) sau bypass aortocoronarian (11%). Terapia suplimentară antiplachetară utilizată în studiu a inclus acid acetilsalicilic și clopidogrel.

Primele analize și rezultate ale studiului ACUITY la 30 zile și 1 an pentru populația totală și pentru pacienții care au primit acid acetilsalicilic și clopidogrel înaintea angiografiei sau înaintea PCI sunt prezentate în tabelele 5 și 6.

Tabelul 5. Studiul ACUITY; diferențe de risc la 30 zile și 1 an, pentru obiectivul final ischemie și componentele sale, pentru populația totală

	Populația totală				
	Braț A HNF/enox + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=4.603) %	Braț B bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=4.604) %	B – A Diferența de risc (Î195%)	Braț C bival (N=4.612) %	C – A Diferența de risc (Î195%)
30 zile					
Ischemie	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Deces	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
IM	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Revasc. neprogramat ă	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 an					
Ischemie	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Deces	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
IM	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Revasc. neprogramat ă	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabelul 6. Studiul ACUITY; diferențe de risc la 30 zile și 1 an, pentru obiectivul final ischemic și componentele sale, la pacienți tratați cu acid acetilsalicilic și clopidogrel conform protocolului de studiu*

	Pacienți tratați cu acid acetilsalicilic și clopidogrel				
	Braț A HNF/enox + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2.842) %	Braț B bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2.924) %	B – A Diferența de risc (Î195%)	Braț C bival (N=2.911) %	C – A Diferența de risc (Î195%)
30 zile					
Ischemie	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Deces	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
IM	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Revasc. neprogramat ă	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 an					
Ischemie	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Deces	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
IM	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Revasc. neprogramat ă	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*clopidogrel înainte de angiografie sau înainte de PCI

Incidența ambelor scale de sângerare – ACUITY și TIMI pentru evenimentele din primele 30 zile pentru grupul în intenție de tratament este prezentată în Tabelul 8. Incidența ambelor scale de sângerare – ACUITY și TIMI pentru evenimentele din primele 30 de zile pentru populația per protocol sunt prezentate în Tabelul 9. Avantajul bivalirudinei comparativ cu heparina nefracționată (HNF)/enoxiparina plus inhibitor al GP IIb/IIIa, în ceea ce privește sângerările, a fost observat numai în brațul cu bivalirudină în monoterapie.

Studiul REPLACE-2 (Pacienți supuși intervenției coronariene percutanate)

Rezultatele evaluării la 30 de zile, bazate pe obiectivele finale triple și cvadruple ale un studiu clinic randomizat, dublu orb în care au fost incluși peste 6000 de pacienți supuși PCI (REPLACE-2) sunt prezentate în Tabelul 7. Definiția sângerărilor și apariția acestora în cadrul studiului REPLACE-2 sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 7. REPLACE -2 Rezultatele studiului: obiectivele finale la 30 de zile (grup intenția de tratament și grup pe protocol)

Obiectivul final	Intenția de tratament		Pe protocol	
	bivalirudină (N=2994) %	heparină + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=3008) %	bivalirudină (N=2902) %	heparină + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2882) %
Obiectivul cvadruplu	9,2	10,0	9,2	10,0
Obiectivul triplu*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componente:				
Deces	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarct miocardic	7,0	6,2	7,1	6,4
Sângerare majoră** (bazată pe criteriile non – TIMI –vezi pct. 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Revascularizare urgentă	1,2	1,4	1,2	1,3

*cu excepția sângerărilor majore. ** P<0,001

Tabelul 8. Frecvențele sângerărilor majore în studiile clinice cu bivalirudină, obiectivele finale la 30 de zile pentru grupurile în intenție de tratament

	Bivalirudină (%)			Bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (%)	HNF/Enox ¹ + inhibitor al GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2.994	N = 4.612	N = 1.800		N = 4.604	N = 3.008	N = 4.603
Sângerare majoră conform protocolului	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Sângerare majoră conform TIMI (non- CABG)	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparina a fost utilizată ca și comparator doar în studiul ACUITY.

Tabelul 9. Studiul ACUITY; evenimente hemoragice în primele 30 zile pentru pacienții tratați cu acid acetilsalicilic și clopidogrel conform protocolului de studiu*

	HNF/enox + inhibitor al GP IIb/IIIa (N= 2842) %	Bival + inhibitor al GP IIb/IIIa (N=2924) %	Doar Bival (N=2911) %
Sângerări majore conform scalei ACUITY	5,9	5,4	3,1
Sângerări majore conform scalei TIMI	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel înainte de angiografie sau înainte de PCI

Definirea sângerărilor

Sângerările majore din cadrul studiului REPLACE-2 au fost definite ca apariția oricăror dintre următoarele: hemoragie intracraniană, hemoragie retroperitoneală, pierderi de sânge ce necesită transfuzie de cel puțin două unități de masă integrală de sânge sau masă eritrocitară, sau sângerare ce duce la scăderea hemoglobinei cu mai mult de 3g/dl, sau scăderea hemoglobinei peste 4g/dl (sau 12% din hematocrit), fără identificarea locului de sângerare.

ACUITY sângerări majore au fost definite ca oricare una dintre următoarele: intracraniene, retroperitoneale, intraoculare, hemoragie la locul de acces care a necesitat intervenție chirurgicală sau radiologică, hematom la locul de puncție ≥ 5 cm în diametru, scăderea hemoglobinei cu ≥ 4 g/dl fără o sursă vizibilă de sângerare, scăderea hemoglobinei cu ≥ 3 g/dl cu o sursă vizibilă de sângerare, re-intervenție pentru sângerare, utilizarea transfuziei.

Sângerările majore din cadrul studiului HORIZONS au fost definite de asemenea utilizând scala ACUITY. Conform criteriilor TIMI, sângerările majore au fost definite ca sângerări intracraniene sau scăderea hemoglobinei ≥ 5 g/dl.

Trombocitopenia indusă de administrarea heparinei (TIH) și sindromul trombotic - trombocitopenic – indus de administrarea heparinei (ST/STIH)

Studii clinice efectuate la un număr mic de pacienți au furnizat informații limitate cu privire la utilizarea Angiox la pacienții cu TIH/STIH.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale bivalirudinei au fost evaluate și apreciate ca lineare, la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate (PCI) și la pacienții cu SCA.

Absorbție: Biodisponibilitatea bivalirudinei după administrarea intravenoasă este completă și imediată. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a bivalirudinei se atinge după o perfuzie intravenoasă constantă de 2,5 mg/kg și h și este de 12,4 μ g/ml.

Distribuție: Bivalirudina este rapid distribuită între plasmă și fluidele extracelulare. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 0,1 l/kg. Bivalirudina nu se leagă de proteinele plasmaticе (altele decât trombina) sau de hematii.

Metabolizare: Bivalirudina, o peptidă, este de așteptat să fie catabolizată în constituenții săi aminoacizi, cu o reciclare consecutivă a aminoacizilor la nivelul întregului organism. Bivalirudina este metabolizată de proteaze, inclusiv trombina. Metabolitul principal care rezultă din scindarea legăturii Arg₃ –Pro₄ la capătul N – terminal, nu este activ datorită pierderii afinității pentru situsul catalitic activ al trombinei. Aproximativ 20% din bivalirudină se excretă nemodificată, prin urină.

Eliminare: Profilul concentrație – timp care se conturează după administrarea intravenoasă este descris bine printr-un model bicompartimental. Eliminarea are o cinetică de ordinul I, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 25 +/- 12 minute la pacienții cu funcție renală normală. Clearance-ul corespunzător este de aproximativ 3,4 +/- 0,5 ml/min și kg.

Insuficiență hepatică: Farmacocinetica bivalirudinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, dar nu este de așteptat să fie modificată deoarece bivalirudina nu se metabolizează de către enzime hepatice cum sunt izoenzimele citocromului P-450.

Insuficiență renală: Clearance-ul sistemic al bivalirudinei scade cu rata filtrării glomerulare (RFG). Clearance-ul bivalirudinei este similar la pacienții cu funcție renală normală și la cei cu insuficiență renală ușoară, și 80% la pacienții dependenți de dializă (Tabelul 10).

Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici ai bivalirudinei la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală

Funcția renală (GFR)	Clearance (ml/min și kg)	Timpul de înjumătățire (minute)
Funcție renală normală (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Insuficiență renală ușoară (60-89 ml/min)	3,4	22
Insuficiență renală moderată (30-59 ml/min)	2,7	34
Insuficiență renală severă (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacienți dependenți de dializă	1,0	3,5 ore

La pacienții cu insuficiență renală, parametrii coagulării cum este TCA trebuie monitorizați în timpul terapiei cu Angiox.

Vârstnici: Datele de farmacocinetică au fost evaluate la pacienții vârstnici ca parte a studiului de farmacocinetică la nivel renal. Ajustarea dozelor pentru acest grup de vârstă trebuie realizată pe baza evaluării funcției renale, vezi pct. 4.2.

Sex: Sexul nu influențează farmacocinetica bivalirudinei.

Greutate: Doza de bivalirudină se ajustează în funcție de greutate, exprimată în mg/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La animale, toxicitatea după doze repetate sau expunere continuă (1 zi până la 4 săptămâni de expunere la valori de până la 10 ori concentrația plasmatică la starea de echilibru) a fost limitată la efecte farmacologice exagerate. Compararea unor studii după doză unică sau doze repetate, au arătat că toxicitatea este în strânsă legătură cu durata expunerii. Toate reacțiile adverse, primare sau secundare, rezultate din activitatea farmacologică excesivă au fost reversibile. Reacțiile adverse care au fost urmarea stresului fiziologic prelungit ca răspuns la o stare de coagulare non-hemostatică nu au fost observate după o expunere scurtă, comparativ cu cele observate în timpul utilizării clinice, chiar și la doze mult mai mari.

Bivalirudina este recomandată pentru administrarea pe termen scurt și, de aceea, nu sunt disponibile date pe termen lung cu privire la potențialul carcinogen al bivalirudinei. Cu toate acestea, bivalirudina nu a fost mutagenă sau clastogenă în evaluările standard pentru astfel de efecte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Hidroxid de sodiu soluție (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Următoarele medicamente nu trebuie administrate pe aceeași linie venoasă cu bivalirudina, deoarece pot determina opalescența soluției, pot forma microparticule sau pot precipita: atepplază, amiodaronă HCl, amfotericină B, clorpromazină HCl, diazepam, proclorperazină edisilat, reteplază, streptokinază și vancomicină HCl.

Următoarele șase medicamente prezintă incompatibilități cu bivalirudina în ceea ce privește concentrația soluției. Tabelul 11 sintetizează concentrațiile soluțiilor acestor medicamente compatibile sau incompatibile. Medicamentele incompatibile cu bivalirudina la concentrații mai mari sunt: clorhidrat de dobutamină, famotidină, lactat de haloperidol, clorhidrat de labetalol, lorazepam, și clorhidrat de prometazină.

Tabelul 11. Medicamente care prezintă incompatibilități cu bivalirudina în ceea ce privește concentrația soluției.

Medicamente care prezintă incompatibilități în ceea ce privește concentrația soluției	Concentrații compatibile	Concentrații incompatibile
Clorhidrat de dobutamină	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidină	2 mg/ml	10 mg/ml
Lactat de haloperidol	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Clorhidrat de labetalol	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Clorhidrat de prometazină	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Soluția reconstituită: Stabilitatea fizică și chimică au fost demonstrate pentru timp de 24 ore la 2-8°C.

Soluția diluată: Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru timp de 24 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului, dar nu trebuie să fie mai mari de 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care soluția reconstituită/diluată a fost păstrată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere liofilizată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Soluția reconstituită: A se păstra la frigider (2-8°C). A nu se congela.

Soluția diluată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Angiox este disponibil sub formă de pulbere liofilizată, în flacoane din sticlă (tip I), de unică utilizare, a 10 ml, închise cu dop de cauciuc butilic și sigilate cu folie de aluminiu.

Angiox este disponibil în cutii cu 2 și 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru preparare

Pentru prepararea și administrarea medicamentului Angiox trebuie utilizate proceduri aseptice.

Adăugați 5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile într-un flacon de Angiox și agitați ușor până când se dizolvă complet și soluția devine limpede.

Extrageți 5 ml din flacon și diluați apoi în 50 ml soluție de glucoză 5% pentru preparate injectabile, sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, pentru a obține o concentrație finală de bivalirudină de 5 mg/ml.

Soluția reconstituită/diluată trebuie inspectată vizual pentru a observa eventuale particule sau decolorări.

Soluția care conține particule nu trebuie utilizată.

Soluția reconstituită/diluată trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abington
Oxfordshire
OX 14 4SA
MAREA BRITANIE

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/289/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

20.09.2004/20.09.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11/2009

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

• **ALTE CONDIȚII**

Plan de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere de piață se angajează să efectueze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență prezentate în detaliu în Planul de Farmacovigilență, așa cum s-a stabilit în versiunea 8 a Planului de management al riscului (PMR), prezentată în Modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și în orice actualizare ulterioară a acestui PMR, agreată de CHMP.

Conform Ghidului CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un Plan actualizat de management al riscului trebuie depus în același timp cu Raportul periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, trebuie depus un PMR actualizat:

- Când se primesc noi informații care ar putea avea impact asupra Specificațiilor de siguranță, Planului de farmacovigilență sau activității de reducere la minimum a riscului.
- În 60 de zile de la producerea unui eveniment important (de farmacovigilență sau reducere la minimum a riscului).
- La cererea EMEA.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutie de carton (cutie cu 2 flacoane).

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Bivalirudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține bivalirudină 250 mg.
După reconstituire, 1 ml conține bivalirudină 50 mg.
După diluție, 1 ml conține bivalirudină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, hidroxid de sodiu 2 %.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Pulbere liofilizată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Soluția reconstituită: A se păstra la frigider (2-8 °C). A nu se congela.

Soluția diluată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abington
Oxfordshire
OX 14 4 SA
MAREA BRITANIE

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/289/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutie de carton (cutie cu 10 flacoane).

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Bivalirudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține bivalirudină 250 mg.
După reconstituire, 1 ml conține bivalirudină 50 mg.
După diluție, 1 ml conține bivalirudină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, hidroxid de sodiu 2%.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Pulbere liofilizată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Soluția reconstituită: A se păstra la frigider (2-8 °C). A nu se congela.

Soluția diluată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abington
Oxfordshire
OX 14 4SA
MAREA BRITANIE

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/289/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă și perfuzabilă
bivalirudină
Administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Angiox 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Bivalirudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră și nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Angiox și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Angiox
3. Cum să utilizați Angiox
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Angiox
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ANGIOX SI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Angiox conține o substanță numită bivalirudină, care este un medicament antitrombotic. Antitromboticele sunt medicamente care previn formarea de cheaguri de sânge (tromboză).

Angiox se utilizează la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru tratamentul obstrucțiilor vasculare (angioplastie sau intervenții coronariene percutanate – PCI).

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ANGIOX

Nu utilizați Angiox

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la bivalirudină sau la oricare dintre celelalte componente ale Angiox (vezi pct. 6 pentru lista acestora) sau la hirudină.
- Dacă aveți sau ați avut recent sângerări gastrointestinale, urinare sau la nivelul altor organe, de exemplu dacă ați observat sânge în materiile fecale sau în urină (exceptând sângerările menstruale).
- Dacă aveți sau ați avut tulburări de coagulare (număr mic de trombocite).
- Dacă aveți hipertensiune arterială severă.
- Dacă aveți infecții bacteriene la nivelul inimii.
- Dacă aveți afecțiuni renale severe sau necesități dializă.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Aveți grijă deosebită când utilizați Angiox

- dacă apar sângerări (în acest caz, tratamentul cu Angiox trebuie întrerupt). Pe durata tratamentului, medicul vă va examina pentru a detecta eventualele semne de sângerare.
- dacă ați fost tratat(ă) anterior cu medicamente similare cu Angiox (de exemplu lepirudină).
- înainte de injecție sau de începerea perfuziei, medicul vă va informa cu privire la simptomele unei eventuale reacții alergice. Aceste reacții sunt rare (afectează 1 până la 10 pacienți din 10000).

- dacă sunteți supus(ă) unui tratament radiologic aplicat vaselor sanguine care furnizează sânge inimii (tratament numit beta sau gamma brahiterapie).
- dacă sunteți un pacient minor (cu vârsta sub 18 ani), deoarece acest medicament nu este adecvat în cazul dumneavoastră.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați, sau ați luat recent, oricare alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală;
- dacă luați medicamente care subțiază sângele (anticoagulante, de exemplu warfarină) sau medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge (antitrombotice).

Deoarece aceste medicamente pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse cum sunt hemoragiile, atunci când se administrează în același timp cu Angiox.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă;
- intenționați să deveniți gravidă;
- alăptați

Angiox nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. Medicul dumneavoastră va stabili dacă acest tratament vă este sau nu adecvat. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră va stabili dacă puteți utiliza Angiox.

Conducerea autovehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost făcute studii privind efectele asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje, dar se știe că efectele acestui medicament sunt de scurtă durată. Angiox este administrat numai pacienților internați în spital. De aceea, nu se așteaptă ca acesta să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI ANGIOX

Tratamentul dumneavoastră cu Angiox va fi efectuat de către un medic. Medicul va decide cât Angiox vi se va administra, și va prepara medicamentul.

Angiox se administrează injectabil intravenos, urmat de perfuzie, endovenos (niciodată intramuscular). Acesta este administrat și urmărit de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu boli cardiace.

Doza de Angiox pe care o primiți este în funcție de greutatea pe care o aveți și de tratamentul pe care îl urmați.

Dozaj

Pentru pacienți cu sindrom coronarian acut (SCA), doza de început recomandată este:

- **0,1 mg/kg** injectabil, urmat de perfuzie cu **0,25 mg/kg și h.**

Dacă **după aceasta** este nevoie de PCI (intervenție coronariană percutanată), doza va fi crescută la:

- **0,5 mg/kg** injectabil, urmată de perfuzie cu **1,75 mg/kg și h.**

- Când acest tratament s-a terminat, perfuzia poate fi redusă la doza anterioară de **0,25 mg/kg și h**.

Dacă este necesar să fiți supus(ă) unei proceduri de bypass coronarian, tratamentul cu bivalirudină va fi întrerupt cu o oră înainte de operație sau, alternativ, vă va fi administrată prin injecție o doză suplimentară de **0,5 mg/kg**, urmată de o doză de **1,75 mg/kg** și oră, administrată prin perfuzie.

La pacienții cu PCI, doza recomandată este de:

- **0,75 mg/kg** injectabil, urmată de perfuzie cu **1,75 mg/kg și h**. (Perfuzia poate continua până la 4 ore).

Dacă aveți afecțiuni renale ușoare, doza de Angiox va fi scăzută.

Medicul va decide cât timp continuați tratamentul.

Dacă primiți mai mult medicament decât trebuie

Medicul va lua deciziile terapeutice, care pot include decizia de întrerupere a tratamentului sau cea de monitorizare pentru identificarea eventualelor reacții adverse.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Angiox poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, definite după cum urmează:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează până la 10 utilizatori din 1000
- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Dacă apar reacții adverse, este posibil să aveți nevoie de îngrijire medicală.

Cele mai frecvente și importante reacții adverse ale tratamentului cu Angiox sunt sângerările, care pot apărea oriunde în corp. Acestea pot deveni grave, și în cazuri **rare**, pot fi letale. Sângerarea este mai probabil să apară atunci când Angiox este utilizat concomitent cu alte medicamente anticoagulante sau antitrombotice (vezi pct. 2, „Utilizarea altor medicamente”).

Dacă observați oricare una din următoarele, posibil grave, reacții adverse:

- **Dacă sunteți în spital, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**
- **După externare, mergeți imediat la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital**
- **Sângerarea** – o reacție adversă **foarte frecventă**. Aceasta poate duce la complicații cum sunt anemie (scăderea numărului de eritrocite) sau hematoame (echimoze).
- **Reacții alergice**, cum sunt urticarie, senzație generalizată de mâncărime sau senzație de presiune la nivelul pieptului. Acestea sunt **reacții adverse mai puțin frecvente** care pot deveni grave sau chiar letale.
- **Tromboza** (cheaguri de sânge), o reacție adversă **frecventă** care poate determina complicații grave sau letale cum ar fi infarctul miocardic.

- **Sângerare și echimoze la locul de injectare** (după PCI), care pot fi dureroase. Aceste reacții adverse sunt **frecvente**.

Dacă aveți oricare dintre următoarele, (potențial mai puțin grave), reacții adverse:

- **Dacă sunteți în spital, anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**
- **După externare, mergeți imediat la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital -**

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- Echimoze **severe** (care se pot datora scăderii numărului de trombocite sangvine). Aceasta poate preveni formarea cheagurilor de sânge.
- Dureri de cap
- Modificări ale tensiunii arteriale
- Modificări ale ritmului cardiac
- Greață și/sau vărsături
- Dureri de spate
- Dureri în piept
- Scurtarea respirației
- Erupecii pe piele

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să sunați medicului dumneavoastră.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ANGIOX

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Angiox după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pulbere liofilizată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Soluție reconstituită: A se păstra la frigider (2-8 °C). A nu se congela.

Soluție diluată: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Medicul dumneavoastră va verifica soluția și o va arunca, dacă aceasta conține particule sau modificări de culoare.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Angiox

- Substanța activă este bivalirudina.
- Fiecare flacon conține bivalirudină 250 mg.
- După reconstituire, 1 ml conține bivalirudină 50 mg.
- După diluție, 1 ml conține bivalirudină 5 mg.
- Celelalte componente sunt manitol și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Angiox

Angiox este o pulbere albă sau aproape albă.

Este disponibil în cutii de carton care conțin 2 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX 14 4SA
MAREA BRITANIE

Producătorul

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

Ferrer Farma, S.A.

Tel.: +34 93 600 37 00

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în: 11/2009

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.