

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Angiox 250 mg prášok na prípravu koncentráту pre injekčný alebo infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg bivalirudínu.

Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 50 mg bivalirudínu.

Po nariadení 1 ml obsahuje 5 mg bivalirudínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu koncentráту pre injekčný alebo infúzny roztok.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Angiox je indikovaný ako antikoagulant u dospelých pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) vrátane pacientov s infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) podstupujúcich primárnu PCI.

Angiox je tiež indikovaný na liečbu dospelých pacientov s nestabilnou angínou/bez elevácie-ST segmentu s infarktom myokardu (UA/NSTEMI), u ktorých je plánovaná urgentná alebo skorá intervencia. Angiox sa má aplikovať s aspirínom alebo klopidogrelom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Angiox má podávať lekár so skúsenosťami s akútnou koronárnou starostlivosťou alebo s intervenčnými koronárnymi zákrokmi.

Dávkovanie

Pacienti podstupujúci PCI vrátane primárnej PCI

Odporúčaná dávka Angioxu pre pacientov podstupujúcich PCI je 0,75 mg/kg telesnej hmotnosti podaná ako intravenózný bolus, po ktorom ihneď nasleduje intravenózna infúzia podávaná rýchlosťou 1,75 mg/kg telesnej hmotnosti/hodinu, aspoň počas trvania zákroku. Infúzia môže pokračovať do 4 hodín po PCI, ak je klinicky opodstatnená. Po prerušení infúzie podávanej rýchlosťou 1,75 mg/kg/h možno pokračovať zníženou rýchlosťou 0,25 mg/kg/h, a to 4 až 12 hodín, v závislosti od klinickej potreby.

Po primárnej PCI je u pacientov potrebné starostlivo sledovať príznaky a symptómy konzistentné s ischémiou myokardu.

Pacienti s nestabilnou angínou/infarktom myokardu bez elevácie ST segmentu (UA/NSTEMI)

Odporúčaná počiatočná dávka Angioxu pre pacientov s ACS je intravenózný bolus 0,1 mg/kg, potom sa podá infúzia 0,25 mg/kg/h. U pacientov, ktorí sú pod lekársym dohľadom môžu pokračovať infúziou 0,25 mg/kg/h až do 72 hodín.

Ak sa u pacienta vykonáva PCI, má sa pred zákrokom aplikovať ďalší bolus 0,5 mg/kg bivalirudínu a rýchlosť infúzie zvýšiť na 1,75 mg/kg /h počas trvania zákroku. Po ukončení PCI sa môže v zníženej infúznej dávke 0,25 mg/kg/h pokračovať 4 až 12 hodín podľa klinickej potreby.

Pre pacientov, u ktorých sa koronárna artéria premostuje štepom (CABG) bez pumpy, má pokračovať intravenózna (i.v.) infúzia bivalirudínu až do času zákroku. Bezprostredne pred zákrokom sa má podať bolus 0,5 mg/kg, potom sa podáva infúzia 1,75 mg/kg/h počas trvania zákroku.

Pacientom, ktorí sa podrobia zákroku s pumpou (CABG), má i.v. infúzia bivalirudínu pokračovať až do 1 hodiny pred zákrokom, potom sa má infúzia prerušiť a pacientovi sa podáva nefrakcionovaný heparín (UFH).

Bezpečnosť a účinnosť samotnej bolusovej dávky Angioxu sa nehodnotila a neodporúča sa, ani keď sa plánuje krátky PCI zákrok.

Na stanovenie aktivity bivalirudínu možno použiť aktivačný čas zrážania (activated clotting time – ACT).

Aby sa redukovala pravdepodobnosť nízkych hodnôt ACT, rekonštituovaný a nariadený prípravok sa má pred podaním dôkladne premiešať a bolusová dávka sa má podať rýchlym intravenóznym vpichom.

ACT hodnoty 5 minút po bivalirudínovom boluse mali v priemere 365 ± 100 sekúnd. Ak 5-minútový ACT je menší než 225 sekúnd, má sa podať druhá bolusová dávka 0,3 mg/kg.

Keď je ACT hodnota vyššia ako 225 sekúnd, nie je potrebné ďalšie sledovanie za predpokladu, že sa správne podá infúzna dávka 1,75 mg/kg.

Arteriálne puzdro možno odstrániť 2 hodiny po ukončení infúzie bivalirudínu bez ďalšieho monitorovania ACT.

Renálna nedostatočnosť

Podanie Angioxu je kontraindikované u pacientov so závažnou nedostatočnosťou obličiek (GFR < 30 ml/min), ako aj u pacientov závislých od dialýzy (pozri časť 4.3).

U pacientov s veľmi miernou alebo miernou renálnou insuficienciou sa dávka pre ACS (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/h infúzia) nemusí prispôbovať.

Pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (GFR 30–59 ml/min), ktorí podstupujú PCI (či už sú liečení s bivalirudínom pri ACS alebo nie), majú dostať infúziu s nižšou rýchlosťou 1,4 mg/kg/h. Bolusová dávka sa nemá meniť v porovnaní s vyššie odporúčaným dávkovaním pre ACS alebo PCI.

U pacientov s renálnou insuficienciou sa počas PCI odporúča sledovanie času zrážania ako je test ACT.

ACT sa má skontrolovať 5 minút po bolusovej dávke. Ak je ACT menej ako 225 sekúnd, má sa podať druhá bolusová dávka 0,3 mg/kg a ACT skontrolovať 5 minút po tejto druhej dávke.

Poškodenie funkcie pečene

Úprava dávok nie je potrebná. Farmakokinetické štúdie naznačili, že metabolizmus bivalirudínu v pečeni je obmedzený, preto bezpečnosť a účinnosť bivalirudínu sa špecificky neštudovala u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Starší pacienti

Starším pacientom je potrebné venovať zvýšenú pozornosť kvôli ich zníženej renálnej funkcii v dôsledku veku.

Detskí pacienti

Neexistujú príslušné indikácie, ktoré by sa týkali použitia Angioxu u detí mladších ako 18 rokov.

Použitie s inou antikoagulačnou liečbou

U pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PCI má štandardná prednemocničná podporná liečba zahŕňať klopidogrel a prípadne včasné podanie UFH (pozri časť 5.1).

Angiox sa môže začať podávať pacientom 30 minút po prerušení intravenózne podaného nefrakcionovaného heparínu alebo 8 hodín po prerušení subkutánne podaného nízkomolekulového heparínu.

Angiox je možné používať spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa. Ďalšie informácie o používaní bivalirudínu s alebo bez inhibítorov GP IIb/IIIa sú uvedené v časti 5.1.

Spôsob podania

Angiox je určený na intravenózne (i.v.) použitie.

Angiox je najprv potrebné rekonštituovať, čím sa získa 50 mg/ml roztok bivalirudínu. Rekonštituovaný materiál je potrebné následne rozriediť na celkový objem 50 ml, čím sa získa 5 mg/ml roztok bivalirudínu.

Rekonštituovaný a nariadený prípravok je potrebné pred podaním dôkladne premiešať.

Kompletné pokyny týkajúce sa spôsobu podania sú uvedené v časti 6.6.

Angiox sa podáva v režime na základe hmotnosti, ktorý pozostáva z rýchleho bolusu (rýchlym i.v. vpichom), po ktorom nasleduje i.v. infúzia.

4.3 Kontraindikácie

Angiox je kontraindikovaný u pacientov so:

- známou precitlivosťou na liečivo alebo niektorú z pomocných látok, alebo na hirudíny
- aktívnym krvácaním alebo zvýšeným rizikom krvácania v dôsledku porúch hemostázy a/alebo ireverzibilných porúch koagulácie
- vážnou nekontrolovanou hypertenziou
- subakútnou bakteriálnou endokarditídou
- vážnym poškodením funkcie obličiek (GFR<30 ml/min) a u pacientov závislých od dialýzy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Angiox nie je určený na intramuskulárne použitie. Nepodávajte intramuskulárne.

Hemorágia

U pacientov sa musia počas terapie dôsledne sledovať symptómy a príznaky krvácania, najmä ak sa bivalirudín kombinuje s iným antikoagulanciom (pozri časť 4.5). Aj keď sa väčšina hemorágií spojených s bivalirudínom vyskytuje u pacientov podstupujúcich PCI v mieste arteriálnej punkcie, môžu sa vyskytnúť počas terapie kdekoľvek. Nevysvetliteľný pokles hematokritu, hemoglobínu alebo krvného tlaku môže naznačovať hemorágiu. Ak sa spozoruje krvácanie alebo sa predpokladá, terapia sa má prerušiť.

Nie je známe žiadne antidotum k bivalirudínu, ale jeho účinok sa rýchlo stráca (T_{1/2} je 35 až 40 minút).

Podávanie spolu s inhibítormi krvných doštičiek alebo antikoagulanciami

Po podaní kombinácie antikoagulancií sa dá očakávať zvýšenie rizika krvácania (pozri časť 4.5). Po kombinácii bivalirudínu s inhibítorom krvných doštičiek alebo antikoagulancia by sa mali pravidelne monitorovať klinické a biologické hemostatické parametre.

U pacientov užívajúcich warfarín, ktorí sú liečení bivalirudínom, by sa malo zväziť monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio (INR)) na zabezpečenie jeho návratu na úroveň pred liečbou po ukončení liečby bivalirudínom.

Precitlivosť

Precitlivosť typu alergických reakcií bola v klinických pokusoch hlásená menej často ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$). Na jej riešenie sa majú vykonať nevyhnutné opatrenia. Pacienti majú byť informovaní o prvých príznakoch reakcií z precitlivosti vrátane svrbenia, generalizovanej urtikárie, ťažoby na hrudi, chrčania, hypotenzie a anafylaxie. V prípade šoku je potrebné použiť súčasné lekárske štandardné postupy pre terapiu šoku. Anafylaxia, vrátane anafylaktického šoku s fatálnym dôsledkom bola zaznamenaná veľmi zriedkavo ($\leq 1/10\ 000$ pri post-marketingových skúsenostiach (pozri časť 4.8).

Terapeutické urgentné protilátky pozitívne na bivalirudín sú zriedkavé a neboli spájané s klinickými dôkazmi o alergických alebo anafylaktických reakciách. Opatrne treba pristupovať k pacientom, ktorí boli v minulosti liečení lepirudínom a vytvorili sa u nich protilátky proti nemu.

Akútna trombóza stentu

Akútna trombóza stentu (<24 hodín) bola pozorovaná u pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PCI a ovládaná bola revaskularizáciou cieľovej cievy (TVR) (pozri časti 4.8 a 5.1). Pacienti majú aspoň po dobu 24 hodín zostať v zariadení, ktoré je schopné zvládnuť ischemické komplikácie a po primárnej PCI majú byť u nich starostlivo monitorované príznaky a symptómy konzistentné s ischemiou myokardu.

Brachyterapia

Počas gama brachyterapeutického zákroku s Angioxom bola pozorovaná tvorba intra-zákrkového trombu.

Angiox sa má opatrne používať počas beta brachyterapeutických zákrokov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Študovali sa interakcie s inhibítormi krvných doštičiek, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, tiklopidínu, klopidogrelu, abciximabu, eptifibatidu alebo tirofibanu. Výsledky nenaznačujú farmakodynamické interakcie s týmito liekmi.

Z poznatkov o mechanizme ich účinku možno očakávať zvýšenie rizika krvácania po podaní kombinácie antikoagulancií (heparín, warfarín, trombolytické látky alebo látky proti krvným doštičkám).

V každom prípade, keď sa bivalirudín kombinuje s inhibítormi krvných doštičiek alebo antikoagulanciami, majú sa pravidelne sledovať klinické a biologické hemostatické parametre.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití bivalirudínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3).

Angiox sa má počas gravidity aplikovať iba v nevyhnutných prípadoch, keď klinický stav ženy vyžaduje liečbu bivalirudínom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bivalirudín vylučuje do materského mlieka. Angiox sa má dojčiacim matkám podávať opatrne.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vo všetkých klinických štúdiách boli údaje o krvácaní zozbierané oddelene od údajov o nežiaducich liekových reakciách a spolu s definíciami krvácania použitými v jednotlivých štúdiách sú zhrnuté v tabuľke 8.

Klinická štúdia HORIZONS (pacienti so STEMI podstupujúci primárnu PCI)

Nasledovné údaje o nežiaducich reakciách pochádzajú z klinickej štúdie bivalirudínu vykonanej u pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PCI, pričom 1 800 pacientov bolo randomizovaných do skupiny so samotným bivalirudínom, 1 802 do skupiny s heparínom a s inhibítormi GP IIb/IIIa. Závažné nežiaduce reakcie boli častejšie pozorované v skupine s heparínom a inhibítormi GP IIb/IIIa ako v skupine liečenej bivalirudínom.

Z celkového počtu pacientov, ktorým bol podávaný bivalirudín, sa u 55,1 % vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť a u 8,7 % sa vyskytla nežiaduca lieková reakcia. Nežiaduce reakcie na bivalirudín sú uvedené podľa tried orgánových systémov v tabuľke 1. V prvých 24 hodinách bola incidencia trombózy stentu u pacientov dostávajúcich bivalirudín 1,5 % oproti 0,3 % u pacientov dostávajúcich UFH a inhibítory GP IIb/IIIa ($p = 0,0002$). Po akútnej trombóze stentu došlo k dvom úmrtiam – k jednému v oboch ramenách štúdie. V čase od 24 hodín do 30 dní bola incidencia trombózy stentu 1,2 % u pacientov dostávajúcich bivalirudín na rozdiel od 1,9 % u pacientov dostávajúcich UFH a inhibítory GP IIb/IIIa ($p = 0,1553$). Po subakútnej trombóze stentu došlo celkom k 17 úmrtiam – k 3 v bivalirudínovom ramene a k 14 v ramene s UFH a inhibítormi GP IIb/IIIa. Vo frekvencii výskytu trombózy stentu nebol medzi liečebnými ramenami po 30 dňoch ($p = 0,3257$) a po 1 roku ($p = 0,7754$) žiaden štatisticky významný rozdiel.

Krvné doštičky, krvácanie a zrážavosť krvi

V klinickej štúdii HORIZONS bol zaznamenaný častý výskyt tak silného, ako aj slabého krvácania ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Incidencia silného a slabého krvácania bola u pacientov liečených bivalirudínom značne nižšia ako u pacientov liečených heparínom s inhibítormi GP IIb/IIIa. Incidencia silného krvácania je uvedená v tabuľke 8. Krvácanie sa najčastejšie vyskytlo v mieste vpichu arteriálneho puzdra. Najčastejšou udalosťou bol hematóm veľkosti < 5 cm v mieste vpichu.

Trombocytopenia bola v klinickej štúdii HORIZONS hlásená u 26 (1,6 %) pacientov liečených bivalirudínom a u 67 (3,9 %) pacientov liečených heparínom a inhibítormi GP IIb/IIIa. Všetkým týmto pacientom liečeným bivalirudínom bol súbežne podávaný aspirín, všetkým s výnimkou jedného bol podávaný klopidogrel a 15 pacientom boli podávané aj inhibítory GP IIb/IIIa.

Tabuľka 1. Údaje o nežiaducich účinkoch z klinickej štúdie HORIZONS

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, trombocytopenia	
Poruchy imunitného		precitlivenosť	

systemu		vrátane anafylaktickej reakcie a šoku vrátane hláseného fatálneho dôsledku	
Poruchy nervového systému		intrakraniálne krvácanie	bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		angina pectoris, koronárna arteriálna trombóza	
Poruchy ciev	silné krvácanie na rôznych miestach vrátane prípadov s fatálnym dôsledkom, slabé krvácanie	hematóm, hypotenzia	cievna pseudoaneurizma
Poruchy gastrointestinálneho traktu		retroperitoneálne krvácanie, hemateméza, gastrointestinálne krvácanie, meléna, nevoľnosť	ezofageálne krvácanie, peritoneálne krvácanie, retroperitoneálny hematóm, vracanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemoptýza, epistaxa, pulmonárne krvácanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	ekchymóza		vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť v slabinách
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	koronárna trombóza stentu vrátane hláseného fatálneho dôsledku, hematóm v mieste vpichu do cievy, krvácanie v mieste vpichu do cievy	reperfúzne poškodenie (bez obnovenia prietoku alebo s pomalým obnovením prietoku), kontúzia	
Poruchy obličiek a močových ciest		hematúria	

ACUITY klinická štúdia (pacienti s nestabilnou angínou/infarktomyokardu bez elevácie ST segmentu (UA/NSTEMI))

Nasledovné údaje o nežiaducich reakciách pochádzajú z klinickej štúdie bivalirudínu u 13 819 pacientov zaradených do ACS, pričom 4 612 bolo randomizovaných na použitie samotného bivalirudínu, 4 604 bolo randomizovaných na bivalirudín plus GP IIb/IIIa inhibítora a 4 603 bolo randomizovaných na použitie nefrakcionovaného heparínu alebo enoxaparínu plus GP IIb/IIIa inhibítora. U oboch skupín – v bivalirudínovej aj v porovnávacej skupine liečenej heparínom, boli nežiaduce účinky častejšie u žien a u pacientov starších ako 65 rokov v porovnaní k mužom alebo mladším pacientom.

U približne 23,3 % pacientov, ktorým sa aplikoval bivalirudín sa vyskytol aspoň jeden nežiaduci účinok a u 2,1 % nežiaduca reakcia na liek. Nežiaduce účinky bivalirudínu sú usporiadané podľa tried orgánových systémov v Tabuľke 2.

Krvné doštičky, krvácanie a zrážavosť krvi

Údaje o krvácaní sa v ACUITY zhromažďovali oddelene od nežiaducich účinkov.

Veľké krvácanie bolo podľa ACUITY definované ako ktorékoľvek z nasledujúcich: intrakraniálne, retroperitoneálne, intraokulárne, prístup k miestu krvácania vyžaduje rádiologický alebo chirurgický zákrok, priemer hematómu ≥ 5 cm v mieste podania, zníženie koncentrácie hemoglobínu ≥ 4 g/dl bez zjavného zdroja krvácania, pokles koncentrácie hemoglobínu ≥ 3 g/dl so zjavným zdrojom krvácania, re-operácia kvôli krvácaniu, použitie akéhokoľvek krvného produktu na transfúziu. Malé krvácanie bolo definované ako akékoľvek pozorované krvácanie, ktoré nespĺňalo kritériá veľkého krvácania. Malé krvácanie sa vyskytovalo veľmi často ($\geq 1/10$) a veľké krvácanie často ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Častota výskytu veľkého krvácania u ITT populácie je uvedená v Tabuľke 8 a u populácie podľa protokolu (pacientov dostávajúcich klopidogrel a aspirín) v Tabuľke 10. Oboje krvácania, malé aj veľké, sa vyskytovali signifikantne menej často v skupine s bivalirudínom samotným ako v skupinách s heparínom plus GP IIb/IIIa inhibítora a bivalirudínom plus GP IIb/IIIa. Podobné zníženie krvácania sa pozorovalo u pacientov, ktorí boli prevedení na bivalirudín z liečby heparínom (N = 2078).

Veľké krvácanie sa najčastejšie vyskytlo v mieste vpichu arteriálneho puzdra. K ďalším menej často pozorovaným miestam krvácania s frekvenciou vyššou ako 0,1 % (menej časté) patrilo „iné“ krvácanie v mieste vpichu, retroperitoneálne, gastrointestinálne, krvácanie z ucha, nosa alebo hrdla.

Trombocytopenia bola zaznamenaná u 10 pacientov liečených bivalirudínom, ktorí boli zaradení do štúdie ACUITY (0,1 %). Väčšina týchto pacientov dostala súbežne kyselinu acetylsalicylovú a klopidogrel, 6 z 10 pacientov tiež GP IIb/IIIa inhibítora. Mortalita medzi týmito pacientmi bola nulová.

Tabuľka 2. Údaje o nežiaducich účinkoch z klinickej štúdie ACUITY

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Ochorenia krvi a lymfatického systému			zvýšené INR trombocytopenia, anémia	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť, vrátane anafylaktickej reakcie a šoku, vrátane hláseného fatálneho dôsledku	
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy	intrakraniálne

				krvácanie
Poruchy ucha a labyrintu				krvácanie ucha
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti				bradykardia, perikardiálne krvácanie
Cievne poruchy	menšie krvácanie na rôznych miestach	väčšie krvácanie na rôznych miestach, vrátane prípadov s fatálnych dôsledkom, trombóza vrátane prípadov s fatálnym dôsledkom	hypotenzia	cievna pseudoaneuryzma
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			epistaxia	faryngeálne krvácanie, hemoptýza
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu			gastrointestinálne krvácanie, gingiválne krvácanie, nauzea, retroperitoneálne krvácanie, meléna, vracanie	hemateméza
Poruchy kože a podkožného tkaniva		ekchymóza		žihľavka, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť na hrudi, bolesť chrbta, bolesť v slabinách	
Poruchy obličiek a močového traktu			hematúria	
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	krvácanie v mieste vpichu do cievy, hematóm <5 cm v mieste vpichu do cievy		hematóm > 5 cm v mieste vpichu do cievy	reakcie v mieste injikovania

Klinická štúdia REPLACE-2 (pacienti podstupujúci PCI)

Nasledovné údaje o nežiaducich reakciách sú odvodené z klinickej štúdie bivalirudínu na 6 000 pacientoch, ktorí sa podrobili PCI, pričom polovica z nich bola liečená bivalirudínom (REPLACE-2). V oboch skupinách, v skupine liečenej bivalirudínom aj v porovnávacej skupine liečenej heparínom boli nežiaduce účinky častejšie u žien a u pacientov starších ako 65 rokov v porovnaní s mužmi alebo mladšími pacientmi.

Približne u 30 % pacientov, ktorým sa podal bivalirudín sa vyskytol minimálne jeden nežiaduci účinok a u 3 % sa vyskytla nežiaduca reakcia. V tabuľke 3 sú nežiaduce reakcie na bivalirudín zoradené podľa tried orgánových systémov.

Krvné doštičky, krvácanie a zrážanie krvi

V štúdiu REPLACE-2 sa údaje o krvácaní zbierali oddelene od nežiaducich účinkov. Častota výskytu veľkého krvácania v prípade súboru pacientov podľa úmyslu liečiť je uvedená v Tabuľke 8.

Veľké krvácanie sa definovalo ako prítomnosť niektorého z nasledovných stavov: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálna haemorágia, strata krvi vedúca k transfúzii minimálne dvoch jednotiek kompletnej krvi alebo zahustených červených krviniek, alebo krvácanie vyúsťujúce do poklesu hemoglobínu pod 3 g/dl, alebo pokles hemoglobínu väčší než 4 g/dl (alebo 12 % hematokritu) bez identifikácie miesta krvácania. Malé hemorágie sa definovali ako akékoľvek pozorované krvácané príhody, ktoré nespĺňali kritéria veľkého krvácania. Malé krvácania sa vyskytovali veľmi často ($\geq 1/10$) a veľké krvácania sa vyskytovali často ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Oba druhy krvácaní – malé aj veľké boli s bivalirudínom výrazne menej časté ako po podaní heparínu s inhibítormi GP IIb/IIIa v porovnávacej skupine. Veľké krvácanie sa častejšie vyskytovalo v mieste punkcie puzdra. Ostatné menej často pozorované miesta krvácania s väčším ako 0,1 % (menej častým) krvácaním zahŕňali ostatné miesta punkcie, retroperitoneálne, gastrointestinálne, v ušiach, nose alebo krku.

V klinickej štúdiu REPLACE-2 sa trombocytopenia vyskytla u 20 pacientov liečených bivalirudínom (0,7 %). Väčšine týchto pacientov bol súbežne podávaný aspirín a klopidogrel a 10 pacientom z celkového počtu 20 boli podávané aj inhibítory GP IIb/IIIa. Úmrtnosť bola u týchto pacientov nulová.

Tabuľka 3. Údaje o nežiadúcich účinkoch z klinickej štúdie REPLACE-2

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$)
Ochorenia krvi a lymfatického systému			trombocytopenia, anémia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť, vrátane anafylaktickej reakcie a šoku, vrátane prípadov s fatálnym dôsledkom	
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy	intrakraniálne krvácanie
Poruchy ucha a labyrintu				krvácanie ucha
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti			angina pectoris, perikardiálna hemorágia, ventrikulárna tachykardia, bradykardia	

Cievne poruchy	malé krvácanie na rôznych miestach	veľké krvácanie na rôznych miestach, vrátane prípadov s fatálnym dôsledkom, trombóza vrátane prípadov s fatálnym dôsledkom	hypotenzia, poruchy ciev, cievne anomálie	
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			epistaxia, faryngeálne krvácanie, dyspnoe, hemoptýza	
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu poruchy			nauzea, gingiválne krvácanie, vracanie, retroperitoneálne krvácanie, gastrointestinálne krvácanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			žihľavka, vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť chrbta	
Poruchy obličiek a močového traktu			hematúria	
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania			krvácanie v mieste vpichu do cievy, bolesť v mieste vpichu, bolesť v hrudi, krvácanie v mieste vpichu	

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa zaznamenali prípady predávkovania až do 10 násobku odporúčenej dávky. Popísané je aj podanie jednorazovej dávky bivalirudínu 7,5 mg/kg vo forme bolusu. Krvácanie bolo pozorované v niektorých prípadoch predávkovania.

Pri predávkovaní bivalirudínom sa musí terapia ihneď prerušiť a u pacienta úzkostlivo sledovať príznaky krvácania.

V prípade veľkého krvácania sa musí terapia bivalirudínom okamžite prerušiť. Nie je známe antidotum proti bivalirudínu, no bivalirudín je hemodialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Priamy inhibítor trombínu, ATC kód: B01AE06.

Angiox obsahuje bivalirudín, priamy a špecifický inhibítor trombínu, ktorý sa viaže na obe katalytické miesta a anión-viažuce vonkajšie miesto fluidnej fázy a zrážací trombín.

Trombín hrá hlavnú úlohu v trombotickom procese, podporuje štiepenie fibrinogénu na fibrínové monoméry a aktivuje faktor XIII a faktor XIIIa, ktoré umožňujú fibrínu tvoriť kovalentné priečne zosieťovanie a stabilizáciu zrazeniny. Trombín tiež aktivuje faktor V a VIII, ktoré podporujú ďalšiu tvorbu trombínu a aktivuje krvné doštičky stimulujú zhlukovanie a uvoľňovanie granúl. Bivalirudín inhibuje všetky účinky trombínu.

Väzba bivalirudínu na trombín, a tým aj jeho účinok, je reverzibilná pretože trombín postupne štiepi bivalirudín, Arg₃-Pro₄ väzbu, čo vyúsťuje do obnovy funkcie aktívnych miest trombínu. Tým bivalirudín najprv účinkuje ako nekompetitívny inhibítor trombínu, ale postupne sa mení na kompetitívny inhibítor umožňujúci prvým inhibovaným molekulám trombínu interagovať s inými substrátmi zrážania a koagulovať ak je potrebné.

In vitro štúdie naznačili, že bivalirudín inhibuje oba trombíny – solubilný (voľný) aj viazaný v zrazenine. Bivalirudín zostáva aktívny a nie je neutralizovaný produktmi uvoľňovania krvných doštičiek.

In vitro štúdie tiež ukázali, že bivalirudín predlžuje čiastočný aktivačný tromboplastínový čas (activated partial thromboplastin time - aPTT), trombínový čas (thrombin time - TT) a protrombínový čas (pro-thrombin time - PT) normálnej ľudskej plazmy v závislosti od koncentrácie a že bivalirudín neindukuje odpoveď zhlukovania krvných doštičiek proti séru pacientov s anamnézou syndrómu heparinom-indukovanej trombocytopenie/trombózy (Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrome - HIT/HITTS).

U zdravých dobrovoľníkov a pacientov bivalirudín vykazuje dávkovo a koncentračne závislú antikoagulačnú aktivitu čoho dôkazom bolo predĺženie ACT, aPTT, PT, INR a TT. Intravenózne podanie bivalirudínu vyvoláva merateľnú antikoagulačnú aktivitu v priebehu minút.

V klinických štúdiách sa ukázalo, že bivalirudín vyvoláva dostatočnú antikoagulačnú aktivitu počas PCI zákroku.

Farmakodynamické účinky bivalirudínu možno stanoviť meraním antikoagulácie vrátane ACT. Hodnota ACT pozitívne koreluje s dávkou a plazmatickou koncentráciou podaného bivalirudínu. Údaje získané z 366 pacientov naznačujú, že ACT nie je ovplyvnený súčasťou liečbou inhibítorom GP IIb/IIIa.

V klinických štúdiách sa preukázalo, že bivalirudín má adekvátnu antikoagulačnú aktivitu počas PCI zákrokov.

Klinická štúdia HORIZONS (pacienti so STEMI podstupujúci primárnu PCI)

Štúdia HORIZONS bola prospektívnou dvojramennou zaslepenou randomizovanou multicentrickou klinickou štúdiou na určenie bezpečnosti a účinnosti bivalirudínu u pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PCI stratégiu s implantáciou stentu, a to buď stentu pomaly uvoľňujúceho paclitaxel (TAXUS™) alebo inak identického stentu z holého kovu (Express2™). Celkovo 3 602 pacientov bolo randomizovaných buď na podávanie bivalirudínu (1 800 pacientov) alebo nefrakcionovaného heparínu s inhibítormi GP IIb/IIIa (1 802 pacientov). Všetkým pacientom bol podaný aspirín a klopidogrel, pričom počet pacientov, ktorým bola podaná začiatková dávka 600 mg klopidogrelu bol dvojnásobne vyšší (približne 64 %) ako počet pacientov, ktorým bola podaná začiatková dávka 300 mg klopidogrelu. Približne 66 % pacientov bolo predtým liečených nefrakcionovaným heparínom.

Dávka bivalirudínu použitá v štúdiu HORIZONS bola rovnaká ako dávka použitá v štúdiu REPLACE-2 (0,75 mg/kg bolus, po ktorom nasledovala infúzia s rýchlosťou 1,75 mg/kg telesnej hmotnosti/hodinu).

Z celkového počtu liečených pacientov 92,9 % absolvovalo primárnu PCI ako primárnu liečebnú stratégiu.

Analýza a výsledky klinickej štúdie HORIZONS po 30. dňoch pre celkovú (ITT) populáciu sú uvedené v tabuľke 4. Výsledky po 1 roku boli konzistentné s výsledkami z 30. dňa.

Definície krvácania a závery klinickej štúdie HORIZONS sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 4 Výsledky po 30. dňoch klinickej štúdie HORIZONS (ITT populácia)

Koncový ukazovateľ	Bivalirudín (%)	Nefrakcionovaný heparín + inhibítory GP IIb/IIIa (%)	Relatívne riziko [95% CI]	p-hodnota*
	N = 1 800	N = 1 802		
<u>Kompozitný, po 30. dňoch</u>				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Silné krvácanie ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	<0,0001
Ischemické zložky				
Úmrtie (všetky príčiny)	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Reinfarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Revaskularizácia ischemickej cieľovej cievy	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
Mŕtvica	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

*p-hodnota nadradenosti. ¹ Ťažké nežiaduce srdcové/ischemické príhody (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events, MACE) boli definované ako výskyt ktorejkoľvek z týchto príhod: úmrtia, reinfarkt, mŕtvica alebo revaskularizácia ischemickej cieľovej cievy.

² Silné krvácanie bolo definované použitím stupnice štúdie ACUITY pre krvácanie.

Klinická štúdia ACUITY (pacienti s nestabilnou angínou/infarktom myokardu bez elevácie ST segmentu (UA/NSTEMI))

Štúdia ACUITY bola prospektívna, randomizovaná otvorená štúdia bivalirudínu s alebo bez GP IIb/IIIa inhibítora (rameno B a rameno C) voči nefrakcionovanému heparínu alebo enoxiparínu s GP IIb/IIIa inhibítorm (rameno A) u 13 819 pacientov s vysokým rizikom ACS.

V ramene B a C ACUITY štúdie bola odporučená iniciálna post-randomizačná dávka bivalirudínu i.v. bolus 0,1 mg/kg, potom nasledovala kontinuálna i.v. infúzia 0,25 mg/kg/h počas angiografie alebo podľa klinického odporúčania.

U pacientov, ktorí podstupovali PCI sa aplikoval ďalší i.v. bolus 0,5 mg/kg bivalirudínu a rýchlosť infúzie sa zvýšila na 1,75 mg/kg/h.

V ramene A ACUITY štúdie sa aplikoval UHF alebo enoxaparín podľa relevantných smerníc pre manažment ACS u pacientov s UA a NSTEMI. Pacienti v ramene A a B boli randomizovaní aj na aplikáciu GP IIb/IIIa inhibítora, ešte pred randomizáciou (pred angiografiou) alebo v čase PCI. Celkovo 356 (7,7 %) pacientom randomizovaných v ramene C sa aplikoval aj GP IIb/IIIa inhibítorm.

Charakteristiky vysoko rizikových pacientov populácie ACUITY, ktorí sa museli podrobiť angiografii do 72 hodín boli vyrovnané vo všetkých troch liečebných ramenách. Približne 77 % pacientov malo rekurentnú ischémiu, približne 70 % malo dynamické zmeny na EKG alebo zvýšené srdcové biomarkery, približne 28 % malo diabetes a približne 99 % sa podrobilo angiografii do 72 hodín.

Po angiografickom vyšetrení boli pacienti rozdelení do troch skupín, buď s medikamentóznym manažmentom (33 %), PCI (56 %) alebo CABG (11 %). Na ďalšiu protidoštičkovú terapiu sa v štúdiu použil aspirín a klopidogrel.

Primárna analýza a výsledky štúdie ACUITY po 30 dňoch a po 1 roku pre celú (ITT) populáciu a pre pacientov, ktorí dostávali aspirín a klopidogrel podľa protokolu (pre-angiografia alebo pre-PCI) sú uvedené v Tabuľkách 5 a 6.

Tabuľka 5. ACUITY štúdia; rozdiely v rizikách pre kompozitné ischemické ukazovatele po 30 dňoch a po 1 roku a ich zložky pre celkovú populáciu (ITT)

	Celková populácia (ITT)				
	Rameno A UFH/enox +GPIIb/III inhibítor (N=4 603) %	Rameno B bival +GPIIb/IIIa inhibítor (N=4 604) %	B – A Rozdiely rizík (95% CI)	Rameno C bival samotané (N=4 612) %	C – A Rozdiely rizík (95% CI)
30. deň					
Kompozitná ischémiá	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Úmrtie	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
MI	4,9	5,0	0,04 (-0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
Neplánovaná revaskularizácia	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1 rok					
Kompozitná ischémiá	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Úmrtie	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
MI	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Neplánovaná revaskularizácia	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Tabuľka 6. ACUITY štúdia; rozdiely v rizikách pre kompozitné ischemické ukazovatele po 30 dňoch a po 1 roku a ich zložky pre pacientov liečených aspirínom a klopidogrelom podľa protokolu*

	Pacienti liečení aspirínom a klopidogrelom podľa protokolu				
	Rameno A UFH/enox +GPIIb/IIIa inhibítor (N=2 842) %	Rameno B bival +GPIIb/IIIa inhibítor (N=2 924) %	B – A Rozdiely rizík (95% CI)	Rameno C bival samotné (N=2 911) %	C – A Rozdiely rizík (95% CI)
30. deň					
Kompozitná ischémia	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Úmrtie	1,4	1,4	-0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
MI	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
Neplánovaná revaskularizá- cia	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1 rok					
Kompozitná ischémia	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Úmrtie	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Neplánovaná revaskularizá- cia	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

*klopidogrel pre-angiografia alebo pre-PCI

Incidencia krvácania podľa ACUITY stupnice a TIMI stupnice až do 30. dňa pre ITT populáciu je uvedená v tabuľke 8. Incidencia krvácania podľa stupnice ACUITY a stupnice TIMI do 30. dňa pre populáciu podľa protokolu je uvedená v tabuľke 9. Výhoda bivalirudínu pred UFH/enoxaparínom s inhibítormi GP IIb/IIIa z pohľadu výskytu krvácania sa pozorovala len v ramene monoterapie bivalirudínom.

Klinická štúdia REPLACE-2 (pacienti podstupujúci PCI)

Výsledky po 30 dňoch založené na koncových ukazovateľoch zo štyroch a troch príčin randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie s viac ako 6 000 pacientmi, ktorí sa podrobili PCI (REPLACE-2) sú zobrazené v tabuľke 7. Definície krvácania a závery klinickej štúdie REPLACE-2 sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 7. Výsledky štúdie REPLACE-2: koncové ukazovatele po 30 dňoch (populácie podľa úmyslu liečiť a podľa protokolu)

Koncový ukazovateľ	Úmysel liečiť		Podľa protokolu	
	bivalirudín (N=2 994) %	heparín + inhibítor GP IIb/IIIa (N=3 008) %	bivalirudín (N=2 902) %	heparín + inhibítor GP IIb/IIIa (N=2 882) %
Štvoritý koncový ukazovateľ	9,2	10,0	9,2	10,0
Trojité koncový ukazovateľ*	7,6	7,1	7,8	7,1
Zložky:				
Úmrtie	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarkt myokardu	7,0	6,2	7,1	6,4
Veľké krvácanie** (založené na non-TIMI kritériách – pozri časť 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Náhla revaskularizácia	1,2	1,4	1,2	1,3

* vylučuje zložku veľkého krvácania. **p < 0,001

Tabuľka 8. Frekvencia výskytu silného krvácania v klinických štúdiách s bivalirudínom: koncové ukazovatele po 30. dňoch pre ITT populáciu

	Bivalirudín (%)			Bival + GP inhibítor IIb/IIIa (%)	UFH/Enox ¹ + inhibítor GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
Silné krvácanie definované protokolom	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Silné (nie CABG) krvácanie podľa stupnice TIMI	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparín bol použitý ako porovnávací liek len v štúdiu ACUITY.

Tabuľka 9. ACUITY štúdia; výskyt krvácania do 30. dňa pre populáciu pacientov, ktorí dostávali aspirín a klopidogrel podľa protokolu*

	UFH/enox + inhibítor GP IIb/IIIa (N=2 842) %	Bival + inhibítor GP IIb/IIIa (N=2 924) %	Bival samotný (N=2 911) %
Silné krvácanie podľa stupnice ACUITY	5,9	5,4	3,1
Silné krvácanie podľa stupnice TIMI	1,9	1,9	0,8

*klopidogrel pre-angiografia alebo pre-PCI

Definície krvácania

Silné krvácanie sa v štúdiu REPLACE-2 definovalo ako prítomnosť niektorého z nasledovných stavov: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie, strata krvi vedúca k transfúzii minimálne dvoch jednotiek kompletnej krvi alebo zahustených červených krviniek, alebo krvácanie vedúce k zníženiu hemoglobínu o 3 g/dl, alebo pokles hemoglobínu o viac ako 4 g/dl (alebo 12 % hematokritu) bez identifikácie miesta krvácania.

ACUITY silné krvácanie bolo definované ako jedno z nasledovných: intrakraniálne, retroperitoneálne, intraokulárne, prístup k miestu krvácania vyžaduje rádiologický alebo chirurgický zákrok, priemer hematómu ≥ 5 cm v mieste podania, zníženie koncentrácie hemoglobínu ≥ 4 g/dl bez zjavného zdroja krvácania, pokles koncentrácie hemoglobínu ≥ 3 g/dl so zjavným zdrojom krvácania, re-operácia kvôli krvácaniu, použitie akéhokoľvek krvného produktu na transfúziu.

Silné krvácanie v štúdiu HORIZONS bolo tiež definované pomocou stupnice ACUITY. Silné krvácanie podľa stupnice TIMI bolo definované ako intrakraniálne krvácanie alebo zníženie koncentrácie hemoglobínu ≥ 5 g/dl.

Heparínom indukovaná trombocytopénia (HIT) a heparínom indukovaná trombocytopénia-trombotický syndróm (HIT/HITTS)

Klinické pokusy na malom počte pacientov poskytli limitované údaje o použití lieku Angiox u pacientov s HIT/HITTS.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnotili sa farmakokinetické vlastnosti bivalirudínu a zistilo sa, že u pacientov podrobujúcich sa perkutánemu koronárnemu zákroku a u pacientov s ACS sú lineárne.

Absorpcia: Biodostupnosť bivalirudínu po intravenóznom podaní je úplná a okamžitá. Priemerná koncentrácia bivalirudínu v ustálenom stave po konštantnej intravenózne infúzii 2,5 mg/kg/hod je 12,4 μ g/ml.

Distribúcia: Bivalirudín sa rýchlo distribuuje medzi plazmu a extracelulárne tekutiny. Distribučný objem v ustálenom stave je 0,1 l/kg. Bivalirudín sa neviaže na plazmatické bielkoviny (iné ako trombín) ani na červené krvinky.

Biotransformácia: Predpokladá sa, že bivalirudín ako peptid podlieha katabolizmu na jednotlivé stavebné zložky aminokyseliny, ktoré sa následne recyklujú v zásobných zdrojoch aminokyselín organizmu. Bivalirudín metabolizujú proteázy vrátane trombínu. Primárnym metabolitom, ktorý vzniká štiepením Arg₃-Pro₄ väzby N-koncovej sekvencie trombínom je neaktívny, pretože stráca afinitu ku katalytickému miestu trombínu. Približne 20 % bivalirudínu sa vylučuje v nezmenenej forme močom.

Vylučovanie: Koncentračný profil v čase po intravenóznom podaní je dobre opísaný dvojkompartmentovým modelom. Vylučovanie prebieha reakciou prvého poriadku s konečným polčasom 25 ± 12 min u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami. Odpovedajúci klírens je okolo $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Hepatálna insuficiencia: Farmakokinetika bivalirudínu sa neštudovala u pacientov s poškodením funkcie pečene, ale nepredpokladá sa, že by bola zmenená, pretože bivalirudín sa nemetabolizuje pečeňovými enzýmami ako sú izoenzýmy cytochrómu P-450.

Renálna insuficiencia: Systémový klírens bivalirudínu klesá spolu s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR). Klírens bivalirudínu je podobný u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami a pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek. Klírens je menší o približne 20 % u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek a o 80 % u pacientov odkázaných na dialýzu (tabuľka 10).

Tabuľka 10. Farmakokinetické vlastnosti bivalirudínu u pacientov s normálnymi a poškodenými renálnymi funkciami.

Renálne funkcie (GFR)	Klírens (ml/min/kg)	Polčas (min)
Normálne renálne funkcie (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Mierne poškodenie funkcie obličiek (60-89 ml/min)	3,4	22
Stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek (30-59 ml/min)	2,7	34
Vážne poškodenie funkcie obličiek (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacienti odkázaní na dialýzu (dialyzovaní)	1,0	3,5 hod

U pacientov s renálnou insuficienciou sa majú počas terapie Angioxom sledovať parametre koagulácie ako je ACT.

Starší pacienti: Farmakokinetika sa u starších pacientov hodnotila ako súčasť štúdie renálnej farmakokinetiky. Úprava dávky pre túto vekovú skupinu je podmienená stavom renálnych funkcií, pozri časť 4.2.

Pohlavie: Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetiku bivalirudínu.

Hmotnosť: Dávka bivalirudínu sa upravuje podľa hmotnosti v mg/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje z konvenčných štúdií bezpečnosti, farmakológie, toxicity po opakovanej dávke, genotoxicity alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne zvláštne riziko pre ľudí.

Výsledky toxicity na zvieratách po opakovanom alebo chronickom podávaní (1 deň až 4 týždne s úrovňou expozície až 10-násobne vyššou ako je plazmatická koncentrácia v ustálenom stave) sú obmedzené na prehnané farmakologické účinky. Porovnanie štúdií po jednorazovom a opakovanom podaní ukázalo, že toxicita bola spojená primárne s dĺžkou expozície. Všetky nežiaduce účinky, primárne a sekundárne, vyplývajúce z nadmernej farmakologickej aktivity boli reverzibilné. Nežiaduce účinky, ktoré boli spôsobené predĺženým fyziologickým stresom v dôsledku nehemostatického stavu koagulácie neboli viditeľné po krátkej expozícii porovnateľnej dobe používanej v klinickej praxi, aj keď pri oveľa vyšších dávkach.

Bivalirudín je určený na krátkodobé podávanie a preto nie sú dostupné údaje o dlhodobom karcinogénnom potenciále bivalirudínu. Napriek tomu, bivalirudín nepôsobil mutagénne ani klastogénne v štandardných testoch sledujúcich tieto účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol

Roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Nasledujúce liečivá sa nemajú podávať intravenózne spolu s bivalirudínom, pretože spolu vytvárajú zákal, mikročastice alebo hrubé zrazeniny; altepláza, amiodaron HCl, amfotericín B, chlorpromazín HCl, diazepam, prochlorperazín edisylát, retepláza, streptokináza a vankomycín HCl.

Nasledujúcich šesť liečiv preukázalo inkompatibility s bivalirudínom závislé od koncentrácie dávky. V tabuľke 11 sú zhrnuté kompatibilné a nekompatibilné koncentrácie týchto látok. Lieky nekompatibilné s bivalirudínom pri vyšších koncentráciách sú: dobutamín HCl, famotidín, haloperidol laktát, labetalol HCl, lorazepam a prometazín HCl.

Tabuľka 11. Liečivá s inkompatibilitami s bivalirudínom závislými od koncentrácie dávky

Liečivá s inkompatibilitami závislými od koncentrácie dávky	Kompatibilné koncentrácie	Nekompatibilné koncentrácie
Dobutamín HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidín	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol laktát	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazín HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Rekonštituovaný roztok: Chemická a fyzikálna stabilita zachovávajúca použiteľnosť lieku bola preukázaná počas 24 hodín pri 2-8°C.

Nariedený roztok: Chemická a fyzikálna stabilita zachovávajúca použiteľnosť lieku bola preukázaná počas 24 hodín pri 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť normálne dlhšie ako 24 hodín pri 2 - 8°C, ak rekonštitúcia/nariedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Lyofilizovaný prášok: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Rekonštituovaný roztok: Uchovávajte pri 2°C – 8°C (v chladničke). Neuchovávajte v mrazničke.

Nariedený roztok: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Angiox je dodávaný vo forme lyofilizovaného prášku v 10 ml jednorazovej sklenenej injekčnej liekovke (Typ 1) uzavretej butylovou gumovou zátkou a utesnenej hliníkovou obrubou.

Angiox je dostupný vo forme balenia po 2 a 10 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny pre prípravu.

Na prípravu a podanie Angioxu sa majú použiť aseptické postupy.

Pridajte 5 ml sterilnej vody na injekcie ku každej injekčnej liekovke Angioxu a jemne pretrepte, až kým nie je kompletne rozpustený a roztok neostane číry.

Odoberte 5 ml z injekčnej liekovky a následne zriedte na celkový objem 50 ml v 5 % roztoku glukózy na injekcie, alebo roztoku chloridu sodného na injekcie s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na konečnú koncentráciu bivalirudínu 5 mg/ml.

Rekonštituovaný/nariedený roztok sa má vizuálne prekontrolovať na prítomnosť častíc a sfarbenia.

Roztok, ktorý obsahuje viditeľné častice sa nemá používať.

Rekonštituovaný/nariedený roztok je číry až jemne opalizujúci, bezfarebný až mierne žltý roztok.

Akýkoľvek nepoužitý prípravok alebo odpad vzniknutý z prípravku je potrebné zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/289/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

20.09.2004/20.09.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2009

Podrobné informácie o tomto prípravku sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre liečivá (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Nemecko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek určený na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonávať štúdie a ďalšie aktivity spojené s farmakobdelosťou uvedené v Pláne dohľadu nad liekmi, odsúhlasenej vo verzii 8 Plánu riadenia rizík (RMP), ktorý sa nachádza v Module 1.8.2 rozhodnutia o registrácii a v ktorejkoľvek nasledujúcej aktualizácii RMP odsúhlasenej Výborom pre humánne lieky (CHMP).

Podľa CHMP smernice systému riadenia rizík pre lieky na humánne použitie, sa aktualizácia RMP musí predložiť v rovnakom čase ako nasledujúca Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti (PSUR).

Aktualizovaný RMP sa okrem toho má predložiť:

- Pri získaní nových informácií, ktoré môžu mať dopad na súčasný bezpečnostný predpis, plán dohľadu nad liekmi alebo aktivity minimalizujúce riziko
- Do 60 dní od získania dôležitého bodu (farmakobdelosti alebo minimalizácie rizika)
- Na požiadanie EMEA

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
Vonkajší obal (balenie 2 injekčné liekovky).

1. NÁZOV LIEKU

Angiox 250 mg prášok na prípravu koncentrátu pre injekčný alebo infúzny roztok
bivalirudín

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 250 mg bivalirudínu.
Po rozpustení prášku (rekonštitúcii) obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudínu.
Po nariadení 1 ml obsahuje 5 mg bivalirudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, 2 % hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu koncentrátu pre injekčný alebo infúzny roztok
2 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Lyofilizovaný prášok: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Rekonštituovaný roztok: Uchovávať pri 2 – 8°C (v chladničke). Neuchovávať v mrazničke.

Nariedený roztok: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí znehodnotiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

The Medicines Company UK Ltd
Suite B
Park House
11 Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4RS
VEĽKÁ BRITÁNIA

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/289/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže.

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
Vonkajší obal (balenie 10 injekčných liekoviek).

1. NÁZOV LIEKU

Angiox 250 mg prášok na prípravu koncentráту pre injekčný alebo infúzny roztok
bivalirudín

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 250 mg bivalirudínu.
Po rozpustení prášku (rekonštitúcii) obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudínu.
Po nariadení 1 ml obsahuje 5 mg bivalirudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, 2 % hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu koncentráту pre injekčný alebo infúzny roztok
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Lyofilizovaný prášok: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Rekonštituovaný roztok: Uchovávajte pri 2 – 8°C (v chladničke). Neuchovávajte v mrazničke.

Nariedený roztok: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí znehodnotiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/289/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže.

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Angiox 250 mg prášok na prípravu koncentrátu pre injekčný alebo infúzny roztok
bivalirudín
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Angiox 250 mg prášok na prípravu koncentráту pre injekčný alebo infúzny roztok
bivalirudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Angiox a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Angiox
3. Ako používať Angiox
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Angiox
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE ANGIOX A NA ČO SA POUŽÍVA

Angiox obsahuje chemickú látku s názvom bivalirudín, ktorá je antitrombotický liek. Antitrombotiká sú lieky, ktoré zabraňujú tvorbe krvných zrazenín (trombóze).

Angiox sa používa na liečbu pacientov:

- s bolesťou na hrudi pochádzajúcej z ochorenia srdca (akútne koronárne syndrómy – ACS)
- ktorí podstúpili chirurgický zákrok na liečbu blokády v krvnom obehú (angioplastika a/alebo perkutánny koronárny zákrok – PCI).

2. SKÔR AKO POUŽIJETE ANGIOX

Nepoužívajte Angiox

- keď ste precitlivený (alergický) na bivalirudín alebo niektorú z ďalších zložiek Angioxu (pozri ich zoznam v časti 6) alebo hirudín
- keď krvácate, alebo ste v minulosti krváčali zo žalúdka, vnútorností, močového mechúra alebo iných orgánov, napríklad ak ste spozorovali krv v stolici alebo moči (okrem menštruačného krvácania)
- keď máte alebo ste mali problémy so zrážaním krvi (nízky počet krvných doštičiek)
- keď máte vážne zvýšený krvný tlak)
- keď máte infekciu srdcového tkaniva
- keď máte vážne problémy s obličkami alebo potrebujete dialýzu obličiek.

Skontrolujte to so svojím lekárom, ak ste si nie istý.

Pri použití Angioxu buďte obzvlášť opatrní

- Ak sa u Vás vyskytne krvácanie (ak sa to stane, liečba Angioxom sa preruší). Počas liečby bude lekár kontrolovať, či sa u Vás nevyskytnú akékoľvek známky krvácania.
- Ak ste v minulosti boli liečení liekmi podobnými ako Angiox (napr. lepirudín).

- Ešte pred podaním injekcie alebo infúzie Vás lekár poučí o príznakoch alergickej reakcie. Takáto reakcia je zriedkavá (postihuje 1 až 10 používateľov z 10 000).
- Ak podstupujete liečbu žiarením v cievach, ktoré zásobujú krvou srdce (liečbu s názvom beta alebo gama brachyterapia).
- Ak ste dieťa (mladšie ako 18 rokov), pretože tento liek pre Vás nie je vhodný.

Používanie iných liekov

Povedzte svojmu lekárovi

- ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis
- ak užívate lieky na zníženie zrážania krvi (antikoagulanciá, napr.: warfarin) alebo lieky na prevenciu zrážania krvi (antitrombotiká).

Tieto lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov ako je krvácanie, ak sa podávajú v rovnakom čase ako Angiox.

Tehotenstvo a dojčenie

Musíte oznámiť svojmu lekárovi:

- ak ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná
- ak plánujete otehotnieť
- ak dojčíte

Angiox sa nesmie používať v tehotenstve pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Váš lekár rozhodne, či je táto liečba pre Vás vhodná alebo nie.

Ak dojčíte, Váš lekár rozhodne, či sa má použiť Angiox.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevykonalí sa žiadne štúdie na schopnosť viesť a obsluhovať stroje, ale účinky tohoto lieku sú krátkodobé. Angiox sa aplikuje pacientom len v nemocnici, preto je ovplyvnenie schopnosti viesť a obsluhovať stroje nepravdepodobné.

3. AKO POUŽÍVAŤ ANGIOX

Na Vašu liečbu Angioxom bude dohliadať lekár. Lekár rozhodne, aké množstvo Angioxu dostanete a pripraví liek.

Angiox sa podáva injekciou, po nej nasleduje (kvapková) infúzia do žily (nikdy nie do svalu). Túto liečbu podáva a dohliada nad ňou lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov so srdcovými chorobami.

Podaná dávka závisí od Vašej hmotnosti a druhu liečby, ktorú dostávate.

Dávkovanie

Pre pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami (ACS) sa odporúča počiatočná dávka:

- **0,1 mg/kg** telesnej hmotnosti injekčne s následnou infúziou (kvapkovou) **0,25 mg/kg** telesnej hmotnosti za hodinu.

Ak **potom** potrebujete perkutánny koronárny zákrok (PCI), dávka sa zvýši na:

- **0,5 mg/kg** telesnej hmotnosti pre injekciu s následnou infúziou s dávkou **1,75 mg/kg** telesnej hmotnosti za hodinu.
- Po ukončení tejto liečby sa infúzna dávka môže znížiť na **0,25 mg/kg** telesnej hmotnosti za hodinu.

Ak máte podstúpiť chirurgickú operáciu, pri ktorej sa koronárna artéria premostí štepom, liečba bivalirudínom sa buď zastaví hodinu pred operáciou, alebo Vám bude injekčne podaná ďalšia dávka **0,5 mg/kg** telesnej hmotnosti, po ktorej bude nasledovať infúzia **1,75 mg/kg** telesnej hmotnosti za hodinu.

Pre pacientov, ktorí začínajú perkutánnym koronárnym zákrokom (PCI) je odporúčaná dávka:

- **0,75 mg/kg** telesnej hmotnosti ako injekcia, po ktorej ihneď nasleduje infúzia **1,75 mg/kg** telesnej hmotnosti za hodinu. (Infúzia môže pokračovať až do 4 hodín).

Ak máte mierne problémy s obličkami, môže byť potrebné znížiť dávku Angioxu.

Lekár rozhodne ako dlho sa budete liečiť.

Ak dostanete viac Angioxu ako by ste mali dostať

Váš lekár rozhodne, ako bude postupovať, napríklad preruší liečbu a bude pozorovať, či sa neprejavia známky vedľajších účinkov.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Angiox môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitými frekvenciami, ktoré sú definované takto:

- veľmi časté: postihujú viac ako 1 používateľov z 10
- časté: postihujú 1 až 10 používateľov zo 100
- menej časté: postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000
- nie sú známe: z dostupných údajov nie je možné určiť frekvenciu.

Ak sa vedľajšie účinky vyskytnú, môže byť potrebné lekárske ošetrovanie.

Najčastejším, dôležitým vedľajším účinkom liečby Angioxom, je krvácanie, ktoré sa môže vyskytnúť kdekoľvek v tele. Toto môže byť vážne a môže byť **zriedkavo** fatálne. Krvácanie sa môže častejšie vyskytnúť, ak sa Angiox podáva spolu s inými antikoagulanciami alebo antitrombotikami (pozri časť 2 „Používanie iných liekov“).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek z nasledujúcich, potenciálne závažných vedľajších účinkov:

- **kým ste v nemocnici: ihneď povedzte lekárovi alebo sestre**
- **ak ste už prepustený z nemocnice: ihneď vyhľadajte lekársku pohotovosť v najbližšej nemocnici**

- **Krvácanie – veľmi častý** vedľajší účinok . Dôsledkom môžu byť komplikácie ako je anémia (nízky počet červených krviniek) alebo hematómy (podliatiny).

- **Alergické reakcie**, ako je žihľavka (vyrážka), svrbenie na celom tele, ťažoba v hrudníku. Toto sú **menej časté** reakcie, ktoré môžu byť závažné alebo dokonca smrteľné.
- **Trombóza** (krvné zrazeniny), **častý** vedľajší účinok, ktorý môže spôsobiť závažné komplikácie ako je srdcový záchvat.
- **Krvácanie a podliatiny na mieste vpichu** (po liečbe PCI), ktoré môžu byť bolestivé. Tieto vedľajšie účinky sú **časté**.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek z nasledujúcich (potenciálne menej závažných) vedľajších účinkov:

- **kým ste v nemocnici: povedzte lekárovi alebo sestre**
- **ak ste už prepustený z nemocnice: ihneď vyhľadajte lekársku pohotovosť v najbližšej nemocnici**

Menej časté vedľajšie účinky:

- **závažné** podliatiny (môžu vzniknúť dôsledkom zníženia počtu krvných doštičiek vo Vašej krvi. Môže to brániť zrážaniu Vašej krvi, aj vtedy, keď je potrebné).
- bolesť hlavy
- zmeny krvného tlaku
- zmeny srdcového rytmu
- nevoľnosť (pocit nevoľnosti) a/alebo vracanie (nevoľnosť)
- bolesť chrbta
- bolesť v hrudi
- skrátenie dychu
- vyrážka

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ANGIOX

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Angiox po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Lyofilizovaný prášok: uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Rekonštituovaný roztok: uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Nariedený roztok: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až slabo žltý.

Lekár roztok skontroluje a znehodnotí ho, ak obsahuje častice alebo je nesprávne sfarbený.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Angiox obsahuje

- Aktívna látka je bivalirudín.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg bivalirudínu.
- Po nariedení 1 ml obsahuje 50 mg bivalirudínu.
- Po ďalšom nariedení 1 ml obsahuje 5 mg bivalirudínu.
- Ďalšie zložky sú manitol a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá Angiox a obsah balenia

Angiox je biely až takmer biely prášok v injekčnej liekovke.
Angiox je dostupný v baleniach obsahujúcich 2 a 10 injekčných liekoviek.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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 Ел. поща:
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd

Tel. Nr.: + 800 843 633 26

arba +41 61 564 1320

El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v: 11/2009

Podrobné informácie o tomto prípravku sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre liečivá (EMA): <http://www.emea.europa.eu>.