

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 mg bivalirudina.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.

Po redčenju 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Bel ali sivo bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Angiox se indicira tudi kot antikoagulant pri odraslih bolnikih, pri katerih se bo izvedla perkutana koronarna intervencija (PCI), kot tudi pri bolnikih z miokardnim infarktom z elevacijo ST-segmenta (STEMI), pri katerih se bo izvedla PCI.

Angiox se uporablja tudi za zdravljenje bolnikov z nestabilno angino (UA) / miokardnim infarktom brez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), načrtovan za urgentno ali zgodnjo intervencijo.

Zdravilo Angiox je treba dajati z aspirinom in klopidoogrelom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Angiox naj daje zdravnik, ki ima izkušnje bodisi z zdravljenjem akutnega koronarnega sindroma ali s postopki koronarne intervencije.

Odmerjanje

Bolniki med PCI, vključno s primarno PCI

Priporočeni odmerek zdravila Angiox pri bolnikih, pri katerih se bo izvedla PCI, je intravenski bolus 0,75 mg/kg telesne mase, ki mu takoj sledi intravensko infundiranje s hitrostjo 1,75 mg/kg telesne mase/uro vsaj v času trajanja postopka. S klinično gotovostjo lahko z infuzijo nadaljujete še največ 4 ure po PCI. Po prenehanju infundiranja odmerka 1,75 mg/kg/h, v skladu s kliničnimi potrebami 4 do 12 ur nadaljujete z infundiranjem zmanjšane odmerka 0,25 mg/kg/h.

Bolniki po osnovni PCI morajo biti pod strogim nadzorom, zaradi kakršnih koli znakov in simptomov, ki bi kazali na srčno ishemijo.

Bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez elevacije ST-segmenta (UA/NSTEMI)

Priporočeni odmerek zdravila Angiox pri bolnikih z AKS je 0,1 mg/kg kot intravenski bolus, ki mu sledi infundiranje 0,25 mg/kg/h. Pri bolnikih, ki bodo v nadaljnji zdravstveni obdelavi, lahko nadaljujete z infuzijo 0,25 mg/kg/h, do 72 ur.

Če je bolnik napoten na PCI, je treba dati dodatni bolus 0,5 mg/kg bivalirudina pred postopkom, hitrost infundiranja pa čez celoten čas postopka povečati na 1,75 mg/kg/h. Po PCI lahko nadaljujete z dajanjem zmanjšane infuzijskega odmerka 0,25 mg/kg/h, v trajanju 4 do 12 ur, v skladu s kliničnimi potrebami.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka koronarne arterijske premostitve (CABG – »coronary artery bypass graft«) brez uporabe črpalke, je treba uporabljati intravensko (IV) infuzijo bivalirudina do začetka kirurškega posega. Tik pred izvedbo kirurškega posega je treba injicirati 0,5 mg/kg bolusni odmerek, čemur sledi infundiranje 1,75 mg/kg/h, ki poteka med posegom.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka CABG ob uporabi črpalke, morate z intravensko infuzijo bivalirudina nadaljevati do 1 ure pred operacijo, po postopku pa infuzijo prekiniti in bolnika zdraviti z nefrakcioniranim heparinom (UFH).

Varnost in učinkovitost samostojnega bolusnega odmerka zdravila Angiox niso ocenjevali in ni priporočen, tudi če se načrtuje kratek postopek PCI.

Za ocenjevanje aktivnosti bivalirudina se lahko uporablja aktivirani čas strjevanja (ACT).

Da bi zmanjšali možnost nizkih vrednosti ACT, je potrebno pred dajanjem rekonstituirano in razredčeno sredstvo temeljito zmešati in dati bolus odmerek s hitrim intravenskim vbrizgom.

Vrednost ACT 5 minut po bolusu bivalirudina je povprečno 365 +/- 100 sekund. Če je 5-minutni ACT manjši od 225 sekund, bolniku odmerite drugi bolusni odmerek 0,3 mg/kg.

Ko vrednost ACT preseže 225 sekund, nadaljnji nadzor ni potreben, če je infuzijski odmerek 1,75 mg/kg dan pravilno.

Arterijsko iglo lahko odstranite dve uri po končani infuziji bivalirudina brez nadaljnjega nadzora ACT.

Ledvična insuficienca

Angiox je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in dializnih bolnikih (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka pri AKS (0,1 mg/kg za bolus/infuzija 0,25 mg/kg/h) ni potrebno prilagajati.

Bolniki z zmerno okvaro ledvic (GFR 30-59 ml/min), ki prestajajo PCI (ne glede na to, ali se zaradi AKS zdravijo z bivalirudinom ali ne), bi morali prejemati nižji infuzijski odmerek, ki je 1,4 mg/kg/h. Bolusnega odmerka ne bi smeli spreminjati glede na odmerjanje opisano pri AKS ali PCI zgoraj.

Med PCI je pri bolnikih z renalno insuficienco priporočeno spremljanje časa strjevanja krvi, kot na primer ACT.

ACT preverite 5 minut po bolusnem odmerku. Če je ACT manj kot 225 sekund, bolniku dajte drugi bolusni odmerek 0,3 mg/kg in 5 minut po drugem bolusnem odmerku ponovno preverite ACT.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerkov ni potrebna. Farmakokinetične študije kažejo, da je jetrna presnova bivalirudina omejena, zato varnost in učinkovitost bivalirudina pri bolnikih z jetrno okvaro nista bili posebej preučeni.

Starejša populacija

Pri starejši populaciji je potrebna prevodnost zaradi s starostjo povezanega slabšega delovanja ledvic.

Otroci

Ni ustreznih indikacij za uporabo zdravila Angiox pri otrocih, mlajših od 18 let.

Uporaba z drugimi antikoagulanti:

Pri bolnikih s STEMI se izvede primarna PCI, standardna predhospitalizacijska terapija mora vključevati klopidoarel, lahko pa vključuje tudi zgodnjo uporabo UFH (glejte razdelek 5.1).

Bolniki lahko začnejo prejemati zdravilo Angiox 30 minut po prekinitvi intravenskega dajanja nefrakcioniranega heparina ali 8 ur po prekinitvi subkutanega dajanja heparina z nizkomolekularno maso.

Zdravilo Angiox lahko uporabljate v kombinaciji z zaviralcem GP IIb/IIIa. Za podrobne podatke glede uporabe bivalirudina z ali brez zaviralca GP IIb/IIIa glejte poglavje 5.1.

Način dajanja

Zdravilo Angiox je namenjeno intravenski (IV) uporabi.

Zdravilo Angiox je potrebno najprej rekonstituirati v raztopino s 50 mg/ml bivalirudina. Rekonstituirani material je potrebno nadalje razredčiti v skupno vrednost 50 ml, da je končna koncentracija bivalirudina 5 mg/ml.

Rekonstituiran in razredčen izdelek je potrebno pred uporabo temeljito zmešati.

Popolna navodila v zvezi z načinom uporabe so v poglavju 6.6.

Zdravilo Angiox se uporablja po režimu, ki temelji na telesni teži in sicer z začetnim bolus odmerkom (s hitrim IV vbrizgom), ki mu sledi še IV infuzijski odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Angiox je kontraindiciran pri bolnikih z:

- znano preobčutljivostjo na bivalirudin, katerokoli pomožno snov ali hirudine.
- aktivno krvavitvijo ali povečanim tveganjem za krvavitve zaradi motenj hemostaze ali trajnih motenj koagulacije ali obojega.
- resno nenadzorovano hipertenzijo
- subakutnim bakterijskim endokarditisom.
- hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in dializnih bolnikih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Angiox ni namenjen intramuskularni uporabi. Zdravila ne dajajte intramuskularno.

Krvavitev:

Med zdravljenjem bodite pozorni na simptome in znake krvavitve pri bolnikih še posebej, če bivalirudin kombinirate z drugim antikoagulacijskim zdravilom (glejte poglavje 4.5). Čeprav do krvavitve zaradi bivalirudina večinoma pride na mestu arterijske punktacije pri bolnikih med PCI, lahko med terapijo pride do krvavitve na kateremkoli mestu. Nepojasnjeno znižanje hematokrita, hemoglobina ali krvnega tlaka lahko kaže na krvavitev. V primeru krvavitve ali suma na krvavitev prekinite zdravljenje.

Antidota za bivalirudin ne poznamo, vendar njegovi učinki hitro popustijo ($T_{1/2}$ je 35 do 40 minut).

Sočasno dajanje z inhibitorji trombocitov ali drugimi antikoagulacijskimi zdravili:

Pri kombinirani uporabi zdravil proti koagulaciji se lahko pričakuje povečanje tveganja krvavitve (glejte poglavje 4.5). Če bivalirudin kombinirate z inhibitorjem trombocitov ali antikoagulacijskim zdravilom, morate redno spremljati odločilne in biološke parametre hemostaze.

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in jih zdravite z bivalirudinom, morate po koncu zdravljenja za zagotovitev povratka bivalirudina na ravni pred zdravljenjem razmisliti o opazovanju po mednarodno umerjenemu razmerju (INR).

Preobčutljivost

Pri kliničnih preskušanjih so bile občasno opažene preobčutljivostne reakcije ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$). Opravite potrebne priprave za odpravo le-teh. Bolnike poučite o prvih znakih preobčutljivostnih reakcij, kot so izpuščaji, generalizirana koprivnica, tesnoba v prsnem košu, sopenje, hipotenzija in anafilaksija. V primeru šoka uporabite trenutno veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka. V postmarketinških izkušnjah so zelo redko poročali o primerih anafilaksije ($\leq 1/10.000$), vključno z anafilaktičnim šokom s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Pozitivna protitelesa bivalirudina zaradi zdravljenja so redka in niso povezana s kliničnimi dokazi alergijske ali anafilaktične reakcije. Bodite pozorni pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z lepirudinom in so razvili protitelesa proti lepirudinu.

Akutna tromboza stenta

Akutna tromboza (< 24 ur) se pojavlja pri bolnikih s STEMI, pri katerih se izvaja primarna PCI in je bila izvedena revaskularizacija prizadete žile (TVR) (glejte razdelek 4.8 in 5.1). Bolniki morajo vsaj 24 ur ostati v oskrbi, kjer jih lahko oskrbijo, če pride do ishemičnih zapletov in kjer pozorno spremljajo primarno PCI za znaki in simptomi, ki kažejo na miokardno ishemijo.

Brahiterapija

Med gama brahiterapevtskimi postopki z zdravilom Angiox je bilo med postopkom opažena tvorba trombusa.

Med beta brahiterapevtskimi postopki zdravilo Angiox uporabljajte previdno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcijske študije so bile izvedene z inhibitorji krvnih ploščic, vključno z acetilsalicilno kislino, tiklopidinom, klopidogrelom, abciksimabom, eptifibatidom ali tirofibanom. Rezultati ne nakazujejo farmakodinamičnih interakcij s temi zdravili.

Ker poznamo njihov mehanizem delovanja, lahko pri skupni uporabi antikoagulantov (heparin, varfarin, trombolitiki ali zaviralci krvnih ploščic) pričakujemo povečano tveganje za krvavitve.

Če bivalirudin uporabljate v kombinaciji z zaviralcem krvnih ploščic ali antikoagulantom, redno nadzorujte klinične in biološke parametre hemostaze.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni nobenih ali zadostnih podatkov o uporabi bivalirudina pri nosečnicah. Študije na živalih niso zadostne z obzirom na učinke na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3).

Angioxa ne uporabljajte med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z bivalirudinom.

Dojenje

Ni jasno, ali se bivalirudin izloča v materino mleko. Angiox dajajte pri doječih materah previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

V vseh kliničnih študijah so bili podatki o krvavitvah pridobljeni ločeno od neželenih učinkov ter so predstavljeni v tabeli 8, skupaj z definicijami krvavitev uporabljenih pri vsaki študiji.

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s STEMI pri katerih se izvede primarna PCI)

Sledeči podatki o neželenih učinkih temeljijo na klinični študiji zdravljenja bolnikov s STEMI, pri katerih je bila izvedena PCI z bivalirudinom; 1.800 bolnikov je bilo zdravljenih samo z bivalirudinom, 1.802 pa s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Neželeni učinki so bili pogostejši pri skupini bolnikov zdravljenih s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa, kot pri skupini, zdravljeni z bivalirudinom.

55,1 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 8,7 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek zdravlila. Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih v preglednici 1.

Tromboza se je v 24-ih urah pojavila pri 1,5% bolnikih, ki so prejeli bivalirudin, pri bolnikih, ki so prejeli UFH in zaviralcem GP IIb/IIIa pa le v 0,3% primerih ($p=0,0002$).

Po akutni trombozi sta se pojavili dva smrtna primera, vsak iz enega kraka študije.

Incidenca tromboze med 24 urami in 30 dnevi je bila 1,2% pri bolnikih, ki so prejeli bivalirudin ter 1,9% pri bolnikih, ki so prejeli UFH in zaviralcem GP IIb/IIIa ($p=0,1553$).

Po subakutni trombozi je bilo skupaj 17 smrtnih žrtev, 3 iz kraka z bivalirudinom in 14 pri UFH in GP IIb/IIIa. Pri 30-ih dneh ($p=0,3257$) in 1 letu ($p=0,7754$) ni velikih razlik pri stopnji tromboze med kraki zdravljenja.

Trombociti, krvavitev in strjevanje

V študiji HORIZONS so se velike in manjše krvavitve pojavile skupaj ($\geq 1/100$ and $< 1/10$). Incidenca velikih in manjših krvavitev je bila manjša pri bolnikih zdravljenih z bivalirudinom, kot pri bolnikih zdravljenih s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Incidenca manjših krvavitev je prikazana v tabeli 8. Večje krvavitve so se pogosteje pojavile na mestu vboda. Najpogostejši dogodek je bil hematoma < 5 na mestu vboda.

O trombocitopeniji so pri bolnikih, ki so sodelovali v študiji HORIZONS, poročali pri 26 bolnikih (1,6%), ki so jih zdravili z, ter 67 (3,9 %) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Vsi bolniki, ki so se zdravili z bivalirudinom so prejeli hkrati aspirin, vsi razen 1 so prejeli klopidoogrel, 15 pa jih je prejelo tudi zaviralec GP IIb/IIIa.

Table 1. Preskušanje HORIZONS; podatki o neželenih učinkih zdravila

Organski sistemi	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1,000$ do $\leq 1/100$)	Redki $\geq 1/10,000$ do $\leq 1/1,000$
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost, vključno z anafilatično reakcijo in šokom, vključno s poročili o smrtnem izidu	
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev	glavobol
Srčne bolezni		angina pectoris, koronarna arterijska tromboza	
Žilne bolezni	večje krvavitve kjerkoli, vključno s poročili o smrtnem izidu, manjše krvavitve	hematom hipotenzija	vaskularni psevdoanevrizem
Bolezni prebavil		gastrointestinalna krvavitev, hematemeza retroperitonealna krvavitev, melena, navzea	ezofagenalna krvavitev, peritonealna krvavitev, retroperitonealni hematom, bruhanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epitaksa hemoptiza, krvavitev v pljučih	
Bolezni kože in podkožja	ehimoza		izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v dimljah
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	koronarna tromboza, vključno s poročili o smrtnem izidu, hematom, krvavitve na mestu vboda, hematom na mestu vboda	reperfuzijske poškodbe (brez pretoka ali počasen pretok), poškodba	
Bolezni ledvic in sečil		hematurija	

Študija ACUITY (Bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez elevacije ST-segmenta (UA/NSTEMI))

Naslednji podatki o neželenih učinkih temeljijo na klinični študiji z bivalirudinom pri 13.819 bolnikih z AKS, od katerih so jih 4.612 randomizirali v skupino, ki je prejela le bivalirudin, 4.604 jih je bilo

randomiziranih v skupino, ki je prejela bivalirudin skupaj z inhibitorjem GP IIb/IIIa, 4.603 pa jih je bilo randomiziranih v skupino z nefrakcioniranim heparinom ali enoksaparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. V primerjalnih skupinah, ki so jo zdravili tako z bivalirudinom kot s heparinom, so bili neželeni učinki pogostejši pri ženskah in bolnikih, starejših od 65 let, kot pri moških in mladih bolnikih.

Približno 23,3 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 2,1 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek zdravljenja. Neželeni učinki za bivalirudin so naštetih po organskih sistemih v preglednici 2.

Trombociti, krvavitev in strjevanje

V ACUITY so bili podatki o krvavitvah zbrani ločeno od neželenih dogodkov.

Večja krvavitev je v študiji ACUITY opredeljena kot: intrakranialna, retroperitonealna, intraokularna, krvavitev na mestu pristopa, ki zahteva radiološko ali kirurško intervencijo, hematoma na mestu vboda, s premerom 5 cm ali več, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 4 g/dl ali več brez očitnega vira krvavitve, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več pri očitnem viru krvavitve, ponovna operacija zaradi krvavitve ali uporaba kakršne koli transfuzije krvnih proizvodov. Manjšo krvavitev so opredelili kot vsako opaženo krvavitev, ki ni izpolnjevala kriterijev za večjo krvavitev. Manjša krvavitev je bila zelo pogosta ($\geq 1/10$), večja krvavitev pa pogosta ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Manjše stopnje krvavitve so prikazane v Tabeli 8 za populacijo ITT in v Tabeli 10 za bolnike po protokolu (bolniki, ki prejema klopidoogrel in aspirin). V skupini, v kateri se je uporabil samo bivalirudin, so bile večje in manjše krvavitve znatno redkejšje kot v skupini s heparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa ter skupini z bivalirudinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. Podobna znižanja števila primerov krvavitve je bilo opaziti tudi pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja na osnovi heparina na bivalirudin (N = 2.078).

Večje krvavitve so se najpogosteje pojavile na mestu vboda. Druga, manj pogosta mesta krvavitve, s krvavitvijo 0,1 % (redko) so vključevala »druga« mesta vboda, retroperitonealna, prebavila, ušesa, nos ali grlo.

O trombocitopeniji so poročali pri 10 bolnikih, ki so jih zdravili z bivalirudinom, ki so sodelovali v študiji ACUITY (0,1 %). Večina teh bolnikov je prejela hkrati acetilsalicilno kislino in klopidoogrel, 6 od 10 bolnikov je prejelo tudi inhibitor GP IIb/IIIa. Smrtnosti med temi bolniki ni bilo.

Tabela 2. Podatki o neželenih učinkih zdravila iz klinične študije ACUITY

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do ≤ 1/100)	Redki (≥1/10.000 do ≤1/1.000)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			povečan INR, trombocitopenija, anemija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, vključno z anafilatično reakcijo in šokom, vključno s poročili o smrtnem izidu	
Bolezni živčevja			glavobol	možganska krvavitev
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				Krvavitev iz ušes
Srčne bolezni				bradikardija, perikardialna krvavitev
Žilne bolezni	manjša krvavitev kjerkoli	večja krvavitev kjerkoli, vključno s poročili o smrtnem izidu, tromboza, vključno s poročili o smrtnem izidu	hipotenzija	vaskularni psevdoanevrizem
Bolezni dihal, torakalne in mediastinalne bolezni			epitaksa	faringealna krvavitev, hemoptiza
Bolezni prebavil			gastrointestinalna krvavitev, krvavitev dlesni, slabost, retroperitonealna krvavitev, melaena, bruhanje	hematemeza
Bolezni kože in podkožja		ehimoza		urtikarija, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, bolečine v dimljah	
Bolezni ledvic in sečil			hematurija	

Študija REPLACE-2 (Bolniki med PCI)

Naslednji podatki o neželenih učinkih temeljijo na klinični študiji bivalirudina pri 6.000 bolnikih med PCI, od katerih je bila polovica zdravljenih z bivalirudinom (REPLACE-2). Neželeni dogodki so bili pogostejši pri ženskah in bolnikih nad 65. letom starosti v primerjavi z moškimi in mlajšimi bolniki tako v skupini zdravljeni z bivalirudinom kot v skupini zdravljeni s heparinom.

Približno 30 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 3 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek zdravila. Neželeni učinki za bivalirudin so naštetih po organskih sistemih v tabeli 3.

Trombociti, krvavitev in strjevanje

V REPLACE-2 so bili podatki o krvavitvah zbrani ločeno od neželenih dogodkov. Večje krvavitve populacije ("*intent-to-treat*") so prikazane v Tabeli 8.

Večja krvavitev je opredeljena kot pojav naslednjega: intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev, izguba krvi, ki pripelje do transfuzije najmanj dveh enot celih ali pakiranih krvnih celic ali krvavitev, katere rezultat je zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 3 g/dl, ali zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 4 g/dl (ali 12 % hematokrita) brez očitnega vira krvavitve. Manjšo krvavitev so opredelili kot vsako opaženo krvavitev, ki ni izpolnjevala kriterijev za večjo krvavitev. Manjša krvavitev je bila zelo pogosta ($\geq 1/10$), večja krvavitev pa pogosta ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Tako manjše kot večje krvavitve so bile znatno redkejše kot v primerjalni skupini s heparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. Večje krvavitve so se najpogosteje pojavile na vmestu vboda. Druga, manj pogosta mesta krvavitve, s krvavitvijo 0,1 % (redko) so vključevala »druga« mesta vboda, retroperitonealna, prebavila, ušesa, nos ali grlo.

Pri študiji REPLACE-2 se je trombocitopenija pojavila pri 20 bolnikih, ki so bili zdravljeni z bivalirudinom (0,7%). Večina teh bolnikov je prejela aspirin in klopidogrel, 10 od 20 bolnikov pa je prejelo tudi zaviralec GP II/IIIa. Umrljivost med temi bolniki je bila ničelna.

Tabela 3. Študija REPLACE-2: Podatki o neželenih učinkih zdravila

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < $1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija, anemija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, vključno z anafilatično reakcijo in šokom, vključno s poročili o smrtne izidu	
Bolezni živčevja			glavobol	možganska krvavitev
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				Krvavitev iz ušes
Srčne bolezni			angina pectoris, perikardialna krvavitev, ventrikularna tahikardija, bradikardija	
Žilne bolezni	manjša krvavitev kjerkoli	večja krvavitev kjerkoli, vključno s poročili o smrtne izidu, tromboza, vključno s poročili o smrtne izidu	hipotenzija, vaskularne bolezni, vaskularne anomalije	vaskularni psevdoanevrizem
Bolezni dihal in mediastinalne bolezni			epitaksa, faringealna krvavitev, dispneja, hemoptiza	
Bolezni prebavil			slabost, krvavitev dlesni, bruhanje, retroperitonealna krvavitev, krvavitev prebavil	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v hrbtu,	
Bolezni ledvic in sečil			hematurija	

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so poročali o primerih prevelikih odmerkov, ki so bili do 10-krat višji od priporočenega odmerka. Poročali so tudi o enkratnih bolusnih odmerkih z do 7,5 mg/kg bivalirudina. Pri nekaterih primerih prevelikega odmerjanja so se pojavile krvavitve.

V primeru prekomernega odmerjanja nemudoma prekinite zdravljenje z bivalirudinom in temeljito preverite, ali bolnik kaže znake krvavitve.

V primeru večje krvavitve nemudoma prekinite zdravljenje z bivalirudinom. Antidota za bivalirudin sicer ne poznamo, se pa bivalirudin lahko odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE06.

Angiox vsebuje bivalirudin, neposreden in specifičen trombinski inhibitor, ki se veže tako na katalitično mesto kot na anionsko zunanje vezavno mesto prostega in na strdek vezanega trombina.

Trombin ima osrednjo vlogo pri trombotskem procesu, saj fibrinogen cepi na monomere fibrina in aktivira faktor XIII v faktor XIIIa, kar fibrinu omogoča, da razvije kovalentno premeženo ogrodje, ki stabilizira trombus. Trombin aktivira tudi faktorja V in VIII za pospeševanje proizvodnje trombina in aktivacijo krvnih ploščic, stimulacijo agregacije in sprostitvev granul. Bivalirudin inhibira vse te učinke trombina.

Vezava bivalirudina na trombin in njegova aktivnost je tudi reverzibilna, saj trombin počasi cepi bivalirudinijevo vez Arg₃-Pro₄, kar povzroči povrnitev funkcije aktivnega mesta trombina. Zato bivalirudin sprva deluje kot popolni nekompetativni inhibitor trombina, sčasoma pa postane kompetativni inhibitor s čimer omogoči sprva inhibiranim molekulam trombina, da medsebojno delujejo z drugimi substancami strjevanja in omogočijo koagulacijo, če je potrebno.

Študije *in vitro* kažejo, da bivalirudin inhibira tako topni (prosti) kot tudi na strdek vezani trombin. Bivalirudin ostane aktiven in ga ne nevtralizirajo produkti sprostitvene reakcije krvnih ploščic.

Študije *in vitro* kažejo tudi, da bivalirudin podaljša čas aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aTPČ), trombinskega časa (TČ) in protrombinskega časa (PČ) normalne človeške plazme na od koncentracije odvisen način in da bivalirudin ne povzroča agregacije krvnih ploščic kot odziv na serum pri bolnikih s heparinsko povzročenim sindromom trombocitopenije/tromboze (HIT/HITTS – »Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrom«) v anamnezi.

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih bivalirudin kaže od odmerka in koncentracije odvisno antikoagulacijsko aktivnost, kar dokazuje podaljšanje ACT, aTČP, PČ, INR in TČ. Intravensko dajanje bivalirudina v nekaj minutah povzroči merljivo antikoagulacijo.

Farmakodinamične učinke bivalirudina lahko ocenimo s pomočjo merjenja antikoagulacije z ACT. Vrednost ACT je v pozitivni povezavi z odmerkom in koncentracijo danega bivalirudina. Podatki 366 bolnikov kažejo, da sočasno zdravljenje z inhibitorjem GP IIB/IIIa ne vpliva na ATC.

Klinične študije kažejo, da bivalirudin omogoča zadostno antikoagulacijo med postopkom PCI.

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s SEMI pri katerih se je izvedla primarna PCI)

Preskušanje HORIZONS je bilo prospektivno, dvojno krako, enojno slepo, randomizirano preskušanje, ki je preverilo varnost in učinkovitost bivalirudina pri bolnikih s SEMI, pri katerih se je izvedla primarna strategija PCI z vstavki, ki počasi sproščajo paklitaksal (TAXUS™) ali identičnimi metalnimi vstavki brez filma (Express2™).

3.602 randomiziranih bolnikov je prejelo ali bivalirudin (1.800 bolnikov) ali nefrakcioniran heparin in zaviralec GP IIB/IIIa (1.802 bolnikov). Vsi bolniki so prejeli aspirin in klopidogrel, kjer je dvakrat toliko bolnikov (približno 64 %) prejelo 600 mg klopidogrela in nato še 300 mg klopidogrela. Približno 66 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z nefrakcioniranim heparinom.

Odmerek bivalirudina v preskušanju HORIZONS je bil enak kot pri študiji REPLACE-2 (0,75 mg/kg, bolus ki mu je sledila infuzija 1,75 mg/kg telesne teže/na uro). Primarna PCI je bila za 92,9 % bolnikov primarna strategija zdravljenja.

Analiza in rezultati 30 dnevnega preskušanja HORIZONS za celotno populacijo (ITT) so prikazani v tabeli 4. Rezultati enoletne študije so se ujemali z rezultati pri 30 dneh.

Definicije krvavitev in rezultati preskušanja HORIZONS so prikazani v tabeli 8.

Tabela 4. 30-dnevni rezultati študije HORIZONS (Celotna populacija)

Opazovani dogodek	Bivalirudin (%)	nefrakcioniran heparin + zaviralec GP IIb/IIIa (%)	relativno tveganje [95% CI]	p-vrednost*
	N = 1,800	N = 1,802		
<u>30 dnevna kompozita</u>				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Večje krvavitve ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,4]	< 0,0001
Komponente ishemije				
smrt	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,.]	0,0465
ponovni infarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,2]	0,8003
revaskularizacija ishemične žile	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,9]	0,2561
kap	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*superiornost p-vrednosti¹ Večji srčni/ishemični dogodki (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events (MACE)) so opredeljeni kot pojav sledečih dogodkov: smrt, ponovni infarkt, kap ali revaskularizacija ishemične žile .

² Večina krvavitev je opredeljena na osnovi AUCITY lestvice krvavitev.

Študija AUCITY (Pacienti z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez elevacije ST-segmenta (UA/NSTEMI))

Študija AUCITY je bila prospektivna, odprta, randomizirana študija bivalirudina z ali brez inhibitorja GP IIb/IIIa (krak B in krak C v istem vrstnem redu) v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom ali enoksaparinom z inhibitorjem GP IIb/IIIa (krak A) pri 13.819 bolniki z visokim tveganjem za AKS.

V krakih B in C študije AUCITY je bil priporočen odmerek bivalirudina začetni post randomizacijski i.v. bolus 0,1 mg/kg, ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija 0,25 mg/kg/h med angiografijo ali kot je bilo klinično zagotovljeno.

Bolniki, ki so prestajali PCI, so prejeli dodaten i.v. bolus 0,5 mg/kg bivalirudina, hitrost i.v. infuzije pa se je povečala na 1,75 mg/kg/h.

Krak A študije AUCITY je prejemal nefrakcionirani heparin ali enoksaparin, ki so ga dajali v skladu z veljavnimi smernicami za vodenje AKS pri bolnikih z UA in NSTEMI. Bolniki v krakih A in B so bili prav tako randomizirani, da bi prejeli inhibitor GP IIb/IIIa bodisi vnaprej ali v času randomizacije (pred angiografijo) ali v času PCI. Skupaj 356 (7,7 %) bolnikov, ki so bili randomizirani v krak C, je prav tako prejelo inhibitor GP IIb/IIIa.

Bolniki z visokim tveganjem, ki je bilo značilno za populacijo ACUITY, in zaradi česar je bila potrebna angiografija v 72 urah, so bili proporcionalno razdeljeni v vse tri krake zdravljenja. Približno 77 % bolnikov je imelo ponavljajočo ishemijo, približno 70 % je imelo dinamične spremembe EKG ali povišane srčne biološke označevalce, približno 28 % jih je imelo diabetes in približno 99 % bolnikov je prestalo angiografijo v 72 urah.

Po angiografskem ocenjevanju so bolnike trižirali v medicinsko vodenje (33 %), v skupino za PCI (56 %) ali CABG (11 %). Dodatna antitrombotična terapija, ki so jo uporabljali v študiji je vključevala uporabo acetilsalicilne kisline in klopidoigrela.

Primarna analiza in rezultati študije ACUITY po 30 dneh in 1 letu za celotno vključeno populacijo (ITT) in za bolnike, ki so prejeli acetilsalicilno kislino ter klopidoigrel v skladu s protokolom (pred angiografijo ali pred PCI), so prikazani v tabelah 5 in 6.

Tabela 5. Študija ACUITY: 30-dnevne in 1-letne študije razlike tveganj pri ishemiji kot opazovanem dogodku pri celotni vključeni populaciji

	Celotna populacija (ITT)				
	Krak A UFH/enoks + zaviralec GPIIb/IIIa (N=4.603) %	Krak B bival + zaviralec GPIIb/IIIa (N=4.604) %	B – A razlika tveganj (95% CI)	Krak C samo bival (N=4.612) %	C – A razlika tveganj (95% CI)
30 dni					
Kompozitna ishemija	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Smrt	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)
Nenačrtovana revaskularizacija.	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1 leto					
Kompozitna ishemija	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Smrt	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)
Nenačrtovana revaskularizacija.	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Tabela 6. Študija ACUITY; 30-dnevne in 1-letne študije razlike tveganj pri kompozitni ishemiji in njenih komponentah kot opazovanih dogodkov pri bolnikih, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in klopido­grel v skladu s protokolom *

	Bolniki, ki so prejeli aspirin & klopido­grel v skladu s protokolom				
	Krak A UFH/enoks + zaviralec GPIIb/IIIa (N=2.842) %	Krak B bival + zaviralec GPIIb/IIIa (N=2.924) %	B – A Razlika tveganj (95% CI)	Krak C Samo bival (N=2.911) %	C – A Razlika tveganj (95% CI)
30-day					
Kompozitna ishemija	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Smrt	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)
Nenačrtovana revaskularizacija	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1 leto					
Kompozitna ishemija	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Smrt	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)
Nenačrtovana revaskularizacija	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

*klopido­grel pred angiografijo ali pred PCI

Incidenca na lestvici ACUITY in na lestvici TIMI krvavitev do 30. dne je za celotno populacijo predstavljena v tabeli 8. Incidenca na lestvici ACUITY in na lestvici TIMI krvavitev do 30. dne je za bolnike v skladu s protokolom predstavljena v tabeli 9. Prednosti bivalirudina pred UFH/enoksaparinom in zaviralcem GP Iib/IIIa glede na krvavitve je bila opažena samo pri monoterapiji z bivalirudinom.

Preskušanje REPLACE-2 (Bolniki med PCI)

30-dnevni rezultati na osnovi štirikratnih in trikratnih opazovanih dogodkov, v randomiziranem, dvojno slepem preizkušanju s preko 6.000 bolniki med PCI (REPLACE-2) so prikazani v tabeli 7. Definicije krvavitev in rezultati študije REPLACE-2 so prikazani v tabeli 8.

Tabela 7. Rezultati študije REPLACE-2: 30-dnevni opazovani dogodki (vključena populacija ("intent-to-treat") in populacija po protokolu)

Opazovani dogodek	Vključeni bolniki ("intent-to-treat")		Po protokolu	
	bivalirudin (N=2.994) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N=3.008) %	bivalirudin (N=2.902) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2.882) %
Opazovani dogodek, sestavljen iz štirih komponent	9,2	10,0	9,2	10,0
Opazovani dogodek, sestavljen iz treh komponent*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponente:				
Smrt	0,2	0,4	0,2	0,4
Miokardni infarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Večja krvavitve** (na osnovi ne-TIMI kriterijev - glejte poglavje 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Nujna revaskularizacija	1,2	1,4	1,2	1,3

* izključuje komponento večje krvavitve. **p < 0,001

Tabela 8: Stopnja velike krvavitve, kot opazovanem dogodku v 30-dnevnem kliničnem preskušanju z bivalirudinom pri vključeni (intent-to-treat) populaciji

	Bivalirudin (%)			Bival + zaviralec GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox ¹ + zaviralec 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
Večje krvavitve glede na protokol	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Večje krvavitve TIMI (ne-CABG)	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

¹Enoksaparin je bil uporabljen kot komparator samo pri študiji ACUITY.

Tabela 9. Študija ACUITY; krvavitve do dne 30 za vključeno populacijo in populacijo bolnikov, ki so prejeli aspirin klopidogrel v skladu s protokolom*

	UFH/enoks + zaviralec GP IIb/IIIa (N=2.842) %	bival + zaviralec GP IIb/IIIa (N=2.924) %	Samo bival (N=2.911) %
Večja po lestvici ACUITY	5,9	5,4	3,1
Večja po lestvici TIMI	1,9	1,9	0,8

*klopidogrel pred angiografijo ali pred PCI

Definicije krvavit

Večja krvavit je v študiji REPLACE-2 opredeljena kot: intrakranialna krvavit, retroperitonealna krvavit, izguba krvi, ki vodi do transfuzije vsaj dveh enot krvi ali zapakiranih krvnih celic ali krvavit, ki povzroči zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več ali padec hemoglobina za 4 g/dl ali več (ali 12% hematokrita) brez očitnega mesta krvavitve.

Večja krvavit je v študiji ACUITY opredeljena kot: intrakranialna, retroperitonealna, intraokularna, krvavit na mestu pristopa, ki zahteva radiološko ali kirurško intervencijo, hematoma na mestu vboda, s premerom 5 cm ali več, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 4 g/dl ali več brez očitnega vira krvavitve, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več pri očitnem viru krvavitve, ponovna operacija zaradi krvavitve ali uporaba kakršne koli transfuzije krvnih proizvodov.

Močne krvavitve pri študiji HORIZON so bile definirane z uporabo lestvice ACUITY. Močne krvavitve TIMI so bile definirane kot možganske krvavitve ali kot zmanjšanje koncentracije hemoglobina za ≥ 5 g/dl.

Heparinsko povzročena trombocitopenija (HIT – »Heparin-Induced Thrombocytopenia«) in heparinsko povzročeni sindrom trombocitopenije/tromboze (HIT/HITTS - »Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrom«)

Kklinična preskušanja na majhni skupini bolnikov nudijo omejene podatke o uporabi Angioxa pri bolnikih s HIT/HITTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bivalirudina so bile ovrednotene in so linearne pri bolnikih med perkutano koronarno intervencijo in pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS).

Absorpcija: Biološka uporabnost bivalirudina danega intravensko je popolna in takojšnja. Povprečna koncentracija bivalirudina v stanju dinamičnega ravnovesja po konstantni intravenski infuziji 2,5 mg/kg/h je 12,4 µg/ml.

Porazdelitev: Bivalirudin se hitro porazdeli med plazmo in ekstracelularno tekočino. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,1 l/kg. Bivalirudin se ne veže na beljakovine plazme (razen trombina) ali rdeče krvne celice.

Biotransformacija: Bivalirudin je kot peptid podvržen katabolizmu na aminokislino, ki ga sestavljajo s posledično ponovno uporabo aminokislinskih v telesu. Bivalirudin presnavljajo proteaze, vključno s trombinom. Osnovni presnovek, ki nastane kot posledica cepitve vezi Arg₃-Pro₄ N-terminalnega zaporedja s trombinom ni aktiven zaradi izgube afinitete do katalitično aktivnega mesta trombina. Približno 20 % bivalirudina se nespremenjenega izloči z urinom.

Izločanje: Profil koncentracija-čas po intravenskem dajanju je dobro opisan z dvokomponentnim modelom. Izločanje sledi procesu prve stopnje s končno razpolovno dobo 25 ± 12 minut pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Ustrezen očistek je približno $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Jetrna insuficienca: Farmakokinetika bivalirudina ni bila preučena pri bolnikih z okvarjenimi jetri, vendar se verjetno ne bo spremenila, ker bivalirudina ne presnavljajo jetrni encimi, kot so izoencimi citokroma P-450.

Ledvična insuficienca: Telesni očistek bivalirudina se zmanjša s stopnjo glomerularne filtracije (GFR – »glomerular filtration rate«). Očistek bivalirudina je podoben pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in blago ledvično okvaro. Očistek se pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro zmanjša za približno 20 %, pri dializnih bolnikih pa za 80 % (tabela 10).

Tabela 10. Farmakokinetični parametri za bivalirudin pri bolnikih z normalno in okvarjeno ledvično funkcijo.

Ledvična funkcija (GFR)	Očistek (ml/min/kg)	Razpolovna doba (minut)
Normalna ledvična funkcija (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Blaga ledvična okvara (60 -89 ml/min)	3,4	22
Zmerna ledvična okvara (30 -59 ml/min)	2,7	34
Huda ledvična okvara (10 -29 ml/min)	2,8	57
Dializni bolniki (ne med dializo)	1,0	3,5 ur

Pri bolnikih z ledvično insuficienco morate med terapijo z zdravilom Angiox nadzorovati parametre strjevanja, kot je ACT.

Starejši: Farmakokinetika je bila pri starejših ovrednotena kot del ledvične farmakokinetične študije. Prilagoditev odmerkov za to starostno skupino mora biti odvisna od ledvične funkcije; glejte poglavje 4.2.

Spol: Spol ne vpliva na farmakokinetiko bivalirudina.

Telesna masa: Odmerek bivalirudina je prilagojen telesni masi v mg/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost pri živalih po večkratni ali neprekinjeni izpostavljenosti (1 dan do 4 tedne pri stopnji izpostavljenosti do 10-kratne plazemske koncentracije v kliničnem stanju dinamičnega ravnovesja) je bila omejena na povečane farmakološke učinke. Primerjave med študijami z enim in ponavljajočimi odmerki kažejo, da je bila toksičnost povezana predvsem s trajanjem izpostavljenosti. Vsi neželeni učinki, primarni in sekundarni, ki so bili posledica pretirane farmakološke aktivnosti, so bili reverzibilni. Neželeni učinki zaradi daljšega fiziološkega stresa, kot odziv na nehomeostatsko stanje koagulacije niso bili opaženi po krajši izpostavljenosti, primerljivi s tisto pri klinični uporabi, tudi pri precej večjih odmerkih.

Bivalirudin je namenjen kratkotrajnemu dajanju in zato ni podatkov o dolgotrajnem karcinogenem potencialu bivalirudina. Bivalirudin se pri standardnih analizah za takšne učinke ni izkazal kot mutagen ali klastogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Manitol

Raztopina natrijevega hidroksida (za uravnavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednjih zdravil ne dajajte po isti intravenski poti kot bivalirudin, ker ima to lahko za posledico tvorbo razpršenih kapljic, mikrododelcev ali močno precipitacijo; alteplas, amiodaronijev klorid, amfotericin B, klorpromazinijev klorid, diazepam, proklorperazin edisilat, reteplas, streptokinaza in vankomicinijev klorid.

Naslednjih šest zdravil je nezdružljivih z bivalirudinom glede na odmerek/koncentracijo. V tabeli 11 je prikazan povzetek združljivih in nezdružljivih koncentracij omenjenih učinkovin. Zdravila, ki so nezdružljiva z bivalirudinom pri višji koncentraciji so: dobutaminijev klorid, famotidin, haloperidolijev laktat, labetalolijev klorid, lorazepam in prometazinijev klorid.

Tabela 11. Zdravila glede na odmerek/koncentracijo, ki niso združljiva z bivalirudinom.

Nezdružljiva zdravila glede na odmerek/koncentracijo	Združljive koncentracije	Nezdružljive koncentracije
dobutaminijev klorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
haloperidolijev laktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
labetalolijev klorid	2 mg/ml	5 mg/ml
lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
prometazinijev klorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rekonstituirana raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

Razredčena raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjenja pred uporabo. Ne shranjujte dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če rekonstitucija in redčenje nista bila opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Liofiliziran prašek: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Angiox je dobavljen kot liofiliziran prašek v 10 ml steklenih vialah (Tip 1) za enkratno uporabo, zaprtih z butilnim gumijastim zamaškom in nabranim aluminijastim zamaškom.

Angiox je pakiran v škatlah po 2 in 10 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo.

Za pripravo in dajanje zdravila Angiox uporabljajte aseptične postopke.

Dodajte 5 ml vode za injekcije v eno vialo Angioxa.

Vialo zdravila Angiox nežno vrtite tako dolgo, da se prašek popolnoma raztopi in je raztopina bistra. Nato vzemite 5 ml iz viala in dodatno razredčite na skupni volumen 50 ml z glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopine za injiciranje ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, da je končna koncentracija bivalirudina 5 mg/ml.

Neuporabljeno raztopino zavržite.

Preglejte, ali rekonstituirana/razredčena raztopina vsebuje delce in ali je barva spremenjena. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo delce.

Rekonstituirana/razredčena raztopina bo bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumene barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/289/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

20.09.2004/20.09.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11/2009

Podrobnejše informacije o tem izdelku so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European medicines Agency (EMA)) <http://www.emea.europa.eu>

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Nemčija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE VARNE IN UČINKOVITE UPORABE ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna..

- **DRUGI POGOJI**

Načrt upravljanja tveganja

MAH se zavezuje, da bo izvedel študije in dodatne dejavnosti farmakovigilance, ki so navedene v načrtu farmakovigilance, kot je bilo dogovorjeno v različici 8 Načrta upravljanja tveganja (RMP – »Risk Management Plan«), ki je bil predstavljen v Modulu 1.8.2. dovoljenja za promet z zdravilom in vseh morebitnih dodatnih posodobitvah RMP, kot je bilo dogovorjeno s CHMP.

Sočasno z naslednjim periodičnim poročilom o varnosti zdravila (PSUR) je treba predložiti dopolnjen Načrt upravljanja tveganja v skladu s Smernicami za sisteme upravljanja tveganja pri zdravilih za uporabo v humani medicini Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

Poleg tega je treba predložiti posodobljen RMP:

- kadar so prejete nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutno specifikacijo varnosti, Farmakovigilančni načrt ali dejavnosti zmanjševanja tveganja;
- v 60 dneh od pomembne ugotovitve (farmakovigilanca ali zmanjševanje tveganja);
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMA).

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI

ŠKATLA (pakiranje z 2 vialama).

1. IME ZDRAVILA

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje bivalirudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 250 mg bivalirudina.
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.
Po razredčitvi 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, 2 % natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
2 viali.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do ali EXP (MM/LLLL)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Liofiliziran prašek: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/289/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI

ŠKATLA (pakiranje z 10 vialami).

1. IME ZDRAVILA

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
bivalirudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 250 mg bivalirudina.
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.
Po razredčitvi 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, 2 % natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do ali EXP (MM/LLLL)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Liofiliziran prašek: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/289/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna..

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje.
bivalirudin
Intravenozna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do ali EXP (MM/LLLL)

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
bivalirudin

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Angiox in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Angiox
3. Kako uporabljati zdravilo Angiox
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Angiox
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ANGIOX IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Angiox vsebuje snov, ki se imenuje bivalirudin, in je antitrombotsko zdravilo. Antitrombotiki so zdravila, ki preprečujejo tvorjenje krvnih strdkov (tromboza).

Zdravilo Angiox se uporablja za zdravljenje bolnikov:

- o z bolečinami v prsih zaradi srčne bolezni (akutni koronarni sindrom – AKS)
- o ki imajo kirurški poseg za zdravljenje blokad v žilah (angioplastija ali perkutana koronarna intervencija – PCI ali oboje).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO ANGIOX

Ne uporabljajte zdravila ANGIOX

- če ste alergični na (preobčutljivi za) bivalirudin ali katerikoli sestavino zdravila Angiox (Za njihov seznam glejte poglavje 6) ali hirudin,
- če krvavite ali ste nedolgo tega krvaveli iz želodca, črevesja, sečnega mehurja ali drugih organov, kot na primer, če ste opazili nenormalno kri v blatu ali urinu (izjema so menstruacijske krvavitve),
- če imate ali ste imeli težave s strjevanjem krvi (majhno število trombocitov),
- če imate zelo visok krvni tlak,
- če imate okužbo srčnega tkiva,
- če imate hude težave z ledvicami ali če potrebujete ledvično dializo.

Če ste negotovi se posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri zdravilu Angiox bodite posebej previdni

- če se pojavi krvavitev (v tem primeru je potrebno zdravljenje z Angioxom prekiniti). V času celotnega zdravljenja bo vaš zdravnik preverjal kakršnekoli znake krvavenja.
- če ste se v preteklosti zdravili z zdravili, podobnimi Angioxu (npr. lepirudin)
- pred začetkom injiciranja ali infuzije vam bo zdravnik razložil znake alergične reakcije. Takšne reakcije so redke (prizadenejo 1 do 10 bolnikov na 10.000)
- če se zdravite z obsevanjem žil, ki dostavljajo kri do srca (zdravljenje se imenuje beta ali gama brahiterapija)

- če ste otrok (mlajši od 18 let), ker to zdravilo ni primerno za vas.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika:

- če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (antikoagulanti, npr. varfarin) ali zdravila za preprečevanje krvnih strdkov (antitrombotiki),

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov kot je krvavitev, če se jih daje skupaj z zdravilom Angiox.

Nosečnost in dojenje

Obvestiti **morate** svojega zdravnika, če:

- ste noseči ali mislite, da ste noseči.
- načrtujete zanositev.
- dojite.

Zdravila Angiox ne uporabljajte med nosečnostjo, razen če ni nujno potrebno. Vaš zdravnik bo odločil, ali je ta način zdravljenja za vas primeren.

Če dojite, bo zdravnik odločil, ali naj uporabljate zdravilo Angiox.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli, vendar je znano, da so učinki tega zdravila kratki. Zdravilo Angiox se daje le, kadar je bolnik v bolnici. Zaradi tega je verjetnost vpliva na vaše sposobnosti upravljanja vozil in strojev majhna.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO ANGIOX

Vaše zdravljenje z zdravilom Angiox bo nadziral zdravnik. Zdravnik bo odločil, koliko zdravila Angiox boste dobili in bo zdravilo tudi pripravil.

Zdravilo Angiox je namenjeno injiciranju, ki mu sledi infundiranje (kapljično) v veno (nikoli v mišico). Zdravilo vam bo dal in zdravljenje nadzoroval zdravnik z izkušnjami z zdravljenem srčnih bolnikov.

Odmerek, ki ga boste prejeli, je odvisen od vaše telesne mase in vrste zdravljenja, ki ste ga deležni.

Odmerjanje

Za bolnike z akutnim koronarnim sindromom (AKS) je priporočen začetni odmerek:

- **0,1 mg/kg** telesne mase v obliki injekcije, ki ji sledi infundiranje (kapljično) **0,25 mg/kg** telesne mase na uro.

Če bi **po tem** potrebovali zdravljenje s perkutano koronarno intervencijo (PCI), bo odmerek povečan na:

- **0,5 mg/kg** telesne mase za injekcijo, ki ji sledi infundiranje **1,75 mg/kg** telesne mase na uro za infuzijo.
- Ko bo to zdravljenje končano, se bo odmerek za infundiranje zmanjšal nazaj na **0,25 mg/kg** telesne mase na uro.

Če potrebujete operacijo srca, bo zdravljenje z bivalurinom prekinjeno eno uro pred operacijo ali se z injiciranjem doda dodatna doza **0,5 mg/kg** telesne teže z infundiranjem **1,75 mg/kg** telesne teže na uro.

Za bolnike, ki začenjajo s perkutano koronarno intervencijo (PCI) je priporočeni odmerek:

- **0,75 mg/kg** telesne mase v obliki injekcije, ki ji sledi infundiranje (kapljično) **1,75 mg/kg** telesne mase na uro. (Infundiranje se lahko izvaja največ 4 ure).

Če imate blage težave z ledvicami, bo morda treba odmerek zdravila Angiox zmanjšati.

Zdravnik bo odločil, kako dolgo se morate zdraviti.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Angiox, kot bi smeli

Vaš zdravnik bo odločil, kako vas zdraviti, kot tudi o prekinitvi dajanja zdravila in spremljanju znakov negativnih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Angiox neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ti stranski učinki se lahko pojavijo z določeno pogostostjo, kot je opredeljeno spodaj:

- zelo pogosti: prizadenejo več kot 1 bolnika od 10
- pogosti: prizadenejo 1 do 10 bolnikov od 100
- občasni: prizadenejo 1 do 10 bolnikov na 1.000
- redki: prizadenejo 1 do 10 bolnikov na 10.000
- zelo redki: prizadenejo manj kot 1 bolnika na 10.000
- nepoznani: iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti pogostosti.

Če se pojavijo stranski učinki, je mogoče potrebna zdravniška pomoč.

Najpogostejši pomembni neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Angiox, je krvavitev, ki se lahko pojavi kjer koli v telesu. Krvavitev lahko postane resna in v **redkih primerih** smrtna. Pojav krvavitve je bolj verjeten, kadar zdravilo Angiox uporabljate v kombinaciji z drugimi antikoagulacijskimi ali antitrombotičnimi zdravili (glejte poglavje 2 "Uporaba drugih zdravil").

Če opazite kateregakoli izmed naslednjih, morebitno resnih, neželenih učinkov:

- **ko ste v bolnišnici: takoj obvestite zdravnika ali sestro**
- **ko zapustite bolnišnico: takoj obiščite urgentni oddelek najbližje bolnišnice –**
- **krvavitve – zelo pogost** neželeni učinek. Krvavitve lahko pripeljejo do zapletov, kakršen je anemija (majhno število krvnih teles) ali hematomov (podplutb).
- **Alergične reakcije**, kakršne so izpuščaji (koprivnica), srbenje po celem telesu, stiskanje v prsih.
Ti neželeni učinki so **občasni**, ki so lahko smrtno nevarni.
- **Tromboza** (krvni strdki), pogost neželen učinek, ki ima lahko za posledice resne zaplete, kakršen je srčni napad. **Krvavitev in podplutba na mestu punktuacije** (po izvedeni PCI), ki je lahko boleča. Ti neželeni učinki so **pogosti**.

Če pride do naslednjih (potencialno manj resnih) neželenih učinkov:

- **ko ste v bolnišnici: takoj obvestite zdravnika ali sestro**
- **ko zapustite bolnišnico: takoj obiščite urgentni oddelek najbližje bolnišnice –**

Občasni neželeni učinki:

- **hude** podplutbe (ki se pojavijo zaradi zmanjšanja števila trombocitov v vaši krvi. To prepreči strjevanje krvi, kar je tudi namen zdravljenja)
- glavobol
- spremembe krvnega tlaka
- spremembe frekvence bitja srca
- navzea (slabost) in/ali bruhanje
- bolečine v hrbtu
- bolečine v prsih
- zadihanost
- izpuščaji

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ANGIOX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Angiox ne uporabljajte po izteku roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Liofiliziran (sušen z zamrzovanjem) prašek: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Raztopina bi morala biti bistra do rahlo svetlikajoča, brezbarvna do rahlo rumena.

Zdravnik bo raztopino pregledal in jo zavrge, če bo vsebovala delce ali če bo barva spremenjena..

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Angiox

- Zdravilna učinkovina je bivalirudin.
- Vsaka viala vsebuje 250 mg bivalirudina.
- Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.
- Po nadaljnem redčenju 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.
- Pomožne snovi sta manitol in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Izgled zdravila Angiox in vsebina pakiranja

Zdravilo Angiox je bel do belkast prašek v stekleni viali.

Zdravilo Angiox je na razpolago v škatlah, ki vsebujejo 2 in 10 vial. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon

Oxfordshire
OX14 4SA
VELIKA BRITANIJA

Izdelovalec

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Ferrer-Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 5281700

Polska

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

España

Ferrer Farma, S.A.

Tel.: +34 93 600 37 00

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

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

Navodilo je bilo odobreno: 11/2009

Podrobnejše informacije o tem izdelku so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European medicines Agency (EMA)) <http://www.ema.europa.eu>