

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg bivalirudin.

1 ml färdigberett koncentrat innehåller 50 mg bivalirudin.
Efter spädning innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Angiox är indicerat som antikoagulans till vuxna patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI), inklusive patienter med ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär PCI.

Angiox är även indicerat för behandling av vuxna patienter med instabil angina/icke-ST höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) som ska genomgå brådskande eller tidig intervention.

Angiox skall administreras tillsammans med acetylsalicylsyra och klopidogrel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Angiox skall administreras av en läkare med erfarenhet av antingen akut ischemisk hjärtsjukvård eller koronarinterventionsbehandling.

Dosering

Patienter som genomgår PCI, inklusive primär PCI

Den rekommenderade dosen Angiox för patienter som genomgår PCI är en intravenös bolusdos på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme under hela ingreppets längd som minst. Infusionen kan fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI, när det är kliniskt befogat. När infusionen på 1,75 mg/kg/timme upphört kan man fortsätta med en reducerad infusionsdos på 0,25 mg/kg/timme under 4–12 timmar när det är kliniskt befogat.

Patienter skall monitoreras noga efter primär PCI avseende tecken och symtom på myokardischemi.

Patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Rekommenderad startdos av Angiox till patienter med AKS är en intravenös bolusdos på 0,1 mg/kg åtföljt av en infusion på 0,25 mg/kg/timme. De patienter som avses behandlas medicinskt kan fortsätta infusionen av 0,25 mg/kg/timme i upp till 72 timmar.

Om patienten går vidare till PCI administreras ytterligare en bolus på 0,5 mg/kg av bivalirudin innan åtgärden genomförs och infusionen ökas till 1,75 mg/kg/timme under hela ingreppets längd. Efter PCI-ingreppet kan infusion fortsätta med den lägre dosen 0,25 mg/kg/timme under 4–12 timmar om kliniskt behov föreligger.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) utan hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa (IV) infusionen av bivalirudin fram till operationen. Omedelbart före operationen administreras en bolusdos på 0,5 mg/kg åtföljt av en infusion på 1,75 mg/kg/timme under hela operationen.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) med hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa infusionen av bivalirudin fram till 1 timme före operationen. Då avbryts infusionen och patienten behandlas med ofraktionerat heparin (UHF).

Säkerhet och effekt av enbart bolusdos Angiox har inte studerats och rekommenderas inte även om en kort PCI planeras.

Med hjälp av ACT (helblodskoagulationstid) kan bivalirudinaktiviteten kontrolleras.

För att reducera risken för låga ACT-värden skall det färdigberedda koncentratet och den spädda lösningen blandas noga före administrering och bolusdosen administreras snabbt intravenöst.

ACT-värden 5 minuter efter bivalirudin i bolusdos är 365 ± 100 sekunder i genomsnitt. Om ACT efter 5 minuter är mindre än 225 sekunder bör ytterligare en bolusdos om 0,3 mg/kg administreras.

När ACT-värdet är mer än 225 sekunder krävs ingen fortsatt monitorering förutsatt att infusionsdosen 1,75 mg/kg administreras på rätt sätt.

Artärkatetern kan tas bort 2 timmar efter det att bivalirudininfusionen avslutats utan ytterligare ACT-övervakning.

Nedsatt njurfunktion

Angiox är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) och även till dialysberoende patienter (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens skall AKS-dosen (0,1 mg/kg bolus / 0,25 mg/kg/timme infusion) ej justeras.

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min) som genomgår PCI (oavsett om de behandlas med bivalirudin för AKS eller inte) skall erhålla en lägre infusionshastighet på 1,4 mg/kg/timme. Bolusdosen skall vara densamma som beskrivs vid doseringen ovan för AKS eller PCI.

Vid PCI rekommenderas att koagulationstiden monitoreras via t.ex. ACT, hos patienter med njurinsufficiens.

ACT skall kontrolleras 5 minuter efter bolusdosen. Om ACT är mindre än 225 sekunder skall en andra bolusdos på 0,3 mg/kg administreras och ACT åter kontrolleras 5 minuter efter att den andra bolusdosen givits.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs. Farmakokinetiska studier visar att bivalirudins metabolism i levern är begränsad. Därför har inte säkerhet och effekt av bivalirudin studerats specifikt hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre population

Försiktighet skall iakttas hos äldre patienter på grund av den åldersrelaterade försämringen av njurfunktionen.

Pediatrika patienter

Det finns ingen relevant indikation för att använda Angiox till barn under 18 år.

Användning med annan antikoagulantterapi

Hos STEMI-patienter som genomgår primär PCI skall den vanliga adjuvanta behandlingen före sjukhusvården innefatta klopido­gre­l och kan innefatta tidig administrering av UFH (se avsnitt 5.1).

Patienter kan starta med Angiox 30 minuter efter utsättandet av intravenöst ofraktionerat heparin eller 8 timmar efter sista dosen av subkutant lågmolekylärt heparin.

Angiox kan användas tillsammans med en GP IIb/IIIa-hämmare. Se avsnitt 5.1 för ytterligare information angående användning av bivalirudin tillsammans med eller utan en GP IIb/IIIa hämmare.

Administrerings­­sätt

Angiox är avsett för intravenös (IV) användning.

Angiox skall initialt rekonstitueras till en lösning om 50 mg/ml bivalirudin. Rekonstituerat material skall sedan spädas ytterligare i en total volym om 50 ml till en lösning om 5 mg/ml bivalirudin.

Rekonstituerad och utspädd produkt skall blandas noggrant före administrering.

Se avsnitt 6.6 för fullständiga instruktioner angående administrerings­­sättet.

Angiox administreras som vikt­baserad dosering, och består av en initial bolus (snabb intravenös injektion) följt av intravenös infusion.

4.3 Kontraindikationer

Angiox är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämnen, eller mot hirudiner
- aktiv blödning eller ökad blödningsrisk på grund av hemostasrubbningar och/eller irreversibla koagulationsrubbningar
- svår okontrollerad hypertoni
- subakut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och dialysberoende patienter.

4.4 Varningar och försiktighets­­mått

Angiox är inte avsett för intramuskulär användning. Får ej administreras intramuskulärt.

Blödning

Patienterna måste observeras noggrant avseende symptom och tecken på blödning under behandlingen, i synnerhet om bivalirudin kombineras med någon annan antikoagulant (se avsnitt 4.5). Även om de flesta blödningar som associeras med bivalirudin inträffar vid det arteriella punktions­­stället hos patienter som genomgår PCI, kan en blödning inträffa på andra ställen under behandlingen. Oförklarlig minskning av hematokrit, hemoglobin eller blodtryck kan tyda på blödning. Behandlingen bör avbrytas om blödning observeras eller misstänks.

Det finns ingen känd antidot mot bivalirudin men dess effekt avtar snabbt (T½ är 35 till 40 minuter).

Samtidig administrering med trombocythämmare eller antikoagulanter

Kombinerad användning av antikoagulanter kan förutses öka risken för blödning (se avsnitt 4.5). När bivalirudin kombineras med en trombocythämmare eller en antikoagulant bör kliniska och biologiska parametrar för hemostas kontrolleras regelbundet.

För patienter som tar warfarin och behandlas med bivalirudin bör man överväga att kontrollera INR (International Normalised Ratio) för att garantera att värdena återgår till nivåerna före behandlingen när bivalirudinbehandlingen avslutats.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner av allergisk natur rapporterades som mindre vanligt ($\geq 1/1\ 000$ och $\leq 1/100$) i kliniska prövningar. Beredskap för detta bör finnas. Patienter bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid eventuell chock bör sedvanlig medicinsk chockbehandling ges. Anafylaxi, inklusive anafylaktisk chock med dödlig utgång har rapporterats i mycket sällsynta fall ($\leq 1/10\ 000$) vid användning efter att läkemedlet godkänts (post-marketing) (se avsnitt 4.8).

Behandlingsrelaterade antikroppar mot bivalirudin är sällsynta och har inte associerats med kliniska tecken på allergiska eller anafylaktiska reaktioner. Försiktighet bör iaktas hos patienter som tidigare behandlats med lepirudin, och då utvecklade antikroppar mot lepirudin.

Akut stenttrombos

Akut stenttrombos (< 24 timmar) har observerats hos patienter med STEMI som genomgår primär PCI och har behandlats med TVR (Target Vessel Revascularization) (se avsnitt 4.8 och 5.1). Patienter skall vara kvar i minst 24 timmar på en avdelning där man kan behandla ischemiska komplikationer och skall monitoreras noga efter primär PCI avseende tecken och symtom på myokardischemi.

Brachyterapi

Vid användning av gamma-brachyterapi och Angiox har trombosbildning under ingreppet observerats.

Angiox skall användas med försiktighet vid beta-brachyterapi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har genomförts med trombocythämmare, inklusive acetylsalicylsyra, tiklopidin, klopido­grel, abciximab, eptifibatid och tirofiban. Resultaten tyder inte på farmakodynamiska interaktioner med dessa läkemedel.

Utifrån kunskapen om deras verkningsmekanism, kan en kombinerad användning med antikoagulantia (heparin, warfarin, trombolytika eller trombocytaggregationshämmande medel) förväntas öka risken för blödningar.

Kliniska och biologiska parametrar för hemostas skall alltid kontrolleras regelbundet när bivalirudin kombineras med trombocythämmare eller antikoagulantia.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med bivalirudin. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Angiox skall inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med bivalirudin.

Amning

Det är okänt huruvida bivalirudin utsöndras i modersmjölk. Angiox skall administreras med försiktighet till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

I alla kliniska studier insamlades data om blödning separat från läkemedelsbiverkningar och dessa sammanfattas i tabell 8 tillsammans med blödningsdefinitionerna som användes för respektive studie.

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

Följande biverkningsdata grundar sig på en klinisk studie av bivalirudin på patienter med STEMI som genomgår primär PCI; 1 800 patienter randomiserades till enbart bivalirudin, 1 802 randomiserades till heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare. Biverkningar rapporterades mer frekvent i gruppen som fick heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare än i gruppen som fick enbart bivalirudin.

Totalt 55,1 % av patienterna som fick bivalirudin fick minst en biverkning och 8,7 % fick en läkemedelsrelaterad biverkning. Läkemedelsbiverkningar för bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 1.

Incidensen av stenttrombos inom de första 24 timmarna var 1,5 % hos patienter som fick bivalirudin jämfört med 0,3 % hos patienter som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare ($p=0,0002$). Två dödsfall inträffade efter akut stenttrombos, 1 i varje studiegrupp. Incidensen av stenttrombos mellan 24 timmar och 30 dagar var 1,2 % hos patienter som fick bivalirudin jämfört med 1,9 % hos patienter som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare ($p=0,1553$). Totalt 17 dödsfall inträffade efter subakut stenttrombos, 3 i bivalirudingruppen och 14 i gruppen som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvenserna för stenttrombos mellan behandlingsgrupperna vid 30 dagar ($p=0,3257$) och 1 år ($p=0,7754$).

Trombocyter, blödningar och koagulation

I HORIZONS-studien var både större och mindre blödningar vanligt förekommande ($\geq 1/100$ och $< 1/10$). Incidensen av större och mindre blödningar var signifikant lägre hos patienter som behandlades med bivalirudin jämfört med patienter som behandlades med heparin plus en GP IIb/IIIa-hämmare. Incidensen av större blödningar visas i tabell 8. Större blödningar förekom mest frekvent vid punktionsstället. Den mest frekventa händelsen var ett hematom på < 5 cm vid punktionsstället.

I HORIZONS-studien rapporterades trombocytopeni hos 26 (1,6 %) bivalirudinbehandlade patienter och hos 67 (3,9 %) patienter som behandlades med heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare. Alla dessa bivalirudinbehandlade patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra, alla utom 1 fick klopidogrel och 15 fick även en GP IIb/IIIa-hämmare.

Tabell 1. Läkemedelsbiverkningar i HORIZONS-studien

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$)	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$
Blodet och lymfsystemet		Anemi, trombocytopeni	
Immunsystemet		Överkänslighet inklusive anafylaktisk reaktion och anafylaktisk	

		chock, inklusive rapporter om dödlig utgång	
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning	Huvudvärk
Hjärtat		Angina pectoris, kransartärtrombos	
Blodkärl	Större blödning oavsett ställe inklusive rapporter om dödlig utgång Mindre blödning	Hematom, hypotoni	Vaskulärt pseudoaneurysm
Magtarmkanalen		Retroperitoneal blödning, hematemes, gastrointestinal blödning, melena, illamående	Esofagal blödning, peritoneal blödning, retroperitonealt hematom, kräkningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys, epistaxis, lungblödning	
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos		Utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Värk i lumsken
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Trombos i koronarstent inklusive rapporter om dödlig utgång, hematom på punktionsstället, blödning på punktionsstället	Reperfusionsskada (inget eller långsamt återflöde), kontusion	
Njurar och urinvägar		Hematuri	

ACUITY studien (Patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt [UA/NSTEMI])

Följande biverkningsdata grundar sig på en klinisk prövning av bivalirudin i 13 819 patienter med AKS; 4 612 randomiserades till enbart bivalirudin, 4 604 randomiserades till bivalirudin plus GP IIb/IIIa hämmare och 4 603 randomiserades till antingen ofraktionerat heparin eller enoxaparin plus GPIIb/IIIa hämmare. Biverkningar förekommer mer frekvent hos kvinnor och patienter över 65 års ålder i både bivalirudin- och den heparinbehandlade jämförelsegruppen, jämfört med hos män och yngre patienter.

Ungefär 23,3 % av patienterna som fick bivalirudin upplevde minst en biverkning, och 2,1 % upplevde en läkemedelsrelaterad biverkning. Biverkningar av bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 2.

Trombocyter, blödningar och koagulation

I ACUITY insamlades data om blödningsincidenterna separat från övriga biverkningar.

Större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell, retroperitoneal, intraokulär, blödning vid insticksstället som kräver radiologisk eller kirurgisk åtgärd, hematom vid punktionsstället ≥ 5 cm, minskning av hemoglobinvärdet ≥ 4 g/dl utan identifierad blödningskälla, minskning av hemoglobinvärdet ≥ 3 g/dl med identifierad blödningskälla, re-operation p.g.a. blödning

eller transfusion med någon blodprodukt. Mindre blödning definierades som varje observerad blödning som inte uppfyllde kriterierna för en större blödning. Mindre blödningar var mycket vanligt förekommande ($\geq 1/10$) och större blödningar var vanligt förekommande ($\geq 1/100$ och $< 1/10$).

Blödningsfrekvensen för större blödningar visas i tabell 8 för ITT-gruppen och i tabell 10 för per protokoll-gruppen (patienter som fick klopidogrel och acetylsalicylsyra). Både större och mindre blödningar förekom signifikant mer sällan i gruppen som fick enbart bivalirudin än hos jämförelsegrupperna som fick heparin plus GPIIb/IIIa-hämmare och bivalirudin plus GPIIb/IIIa-hämmare. Liknande minskningar av blödningar observerades hos patienter som fördes över från heparinbaserad behandling till bivalirudin (N=2 078).

Större blödningar förekom oftast vid artärpunktionsstället. Andra mindre frekventa observerade blödningsställen med mer än 0,1 % (mindre vanligt förekommande) omfattade ”annat” punktionsställe, retriperitoneal-, gastrointestinal-, öron-, näsa- eller hals.

Trombocytopeni rapporterades hos 10 bivalirudinbehandlade patienter som deltog i ACUITY-studien (0,1 %). Majoriteten av dessa patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra och klopidogrel, och 6 av de 10 patienterna fick även en GPIIb/IIIa hämmare. Mortaliteten bland dessa patienter var noll.

Tabell 2. Läkemedelsbiverkningar i ACUITY-studien

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ och $\leq 1/100$)	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ och $\leq 1/1\ 000$
Blodet och lymfsystemet			Förhöjd INR, trombocytopeni, anemi	
Immunsystemet			Överkänslighet, inklusive anafylaktisk reaktion och anafylaktisk chock, inklusive rapporter om dödlig utgång	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	Intrakraniell blödning
Öron och balansorgan				Blödning från örat
Hjärtat				Bradykardi, perikardiell blödning
Blodkärl	Mindre blödning oavsett blödningsställe	Större blödning oavsett blödningsställe inklusive rapporter om dödlig utgång, trombos inklusive rapporter om dödlig utgång	Hypotoni	Vaskulärt pseudoaneurysm
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Epistaxis	Faryngeal blödning, hemoptys
Magtarmkanalen			Gastrointestinal	Hematemes

			blödning, gingival blödning, illamående, retroperitoneal blödning, melena, kräkningar	
Hud och subkutan vävnad		Ekkymos		Urtikaria, utslag,
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Bröstmärta, ryggsmärta, värk i lumsken	
Njurar och urinvägar			Hematuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blödningar vid injektionsstället, hematom vid punktionsstället <5 cm		Hematom vid punktionsstället >5 cm	Reaktioner vid injektionsstället

REPLACE-2 studien (patienter som genomgår PCI)

Följande biverkningsdata är baserade på en klinisk studie med bivalirudin hos 6 000 patienter som genomgick PCI, av vilka hälften behandlades med bivalirudin (REPLACE-2). Biverkningar förekom oftare hos kvinnor och hos patienter över 65 år både i bivalirudin- och den heparinbehandlade jämförelsegruppen jämfört med hos manliga eller yngre patienter.

Cirka 30 % av de patienter som fick bivalirudin upplevde minst en negativ effekt och 3 % fick en läkemedelsbiverkning. Biverkningarna av bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 3.

Trombocyter, blödningar och koagulation

I REPLACE-2 insamlades data om blödningsincidenterna separat från övriga biverkningar. Blödningsfrekvensen för större blödningar i intent-to-treat-populationen visas i tabell 8.

Större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning, blodförlust som leder till transfusion av minst två enheter helblod eller erytrocytkoncentrat, eller blödning som ger upphov till en hemoglobinsänkning med mer än 3 g/dl eller en hemoglobinsänkning med mer än 4 g/dl (eller 12 % av hematokritvärdet) utan något identifierat blödningsställe. Mindre blödning definierades som varje observerad blödningshändelse som inte uppfyllde kriterierna för en större blödning. Mindre blödningar var mycket vanligt förekommande ($\geq 1/10$) och större blödningar var vanligt förekommande ($\geq 1/100$ och $< 1/10$).

Både mindre och större blödningar förekom signifikant mer sällan hos bivalirudin-gruppen än hos jämförelsegruppen som fick heparin plus GPIIb/IIIa-hämmare. Större blödningar förekom oftast vid artärpunktionsstället. Andra mindre frekventa observerade blödningsställen med mer än 0,1 % (mindre vanligt förekommande) blödningar omfattade ”annat” punktionsställe, retroperitonealt, gastrointestinalt, öron-, näsa- eller hals.

Trombocytopeni rapporterades hos 20 bivalirudinbehandlade patienter som deltog i REPLACE-2-studien (0,7 %). Majoriteten av dessa patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra och klopidogrel, och 10 av 20 patienter fick även en GP IIb/IIIa-hämmare. Mortaliteten bland dessa patienter var noll.

Tabell 3. Läkemedelsbiverkningar i REPLACE-2-studien

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 och <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 och ≤1/100)	Sällsynta ≥1/10 000 och ≤1/1 000
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi	
Immunsystemet			Överkänslighet, inklusive anafylaktisk reaktion och anafylaktisk chock, inklusive rapporter om dödlig utgång	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	Intrakraniell blödning
Öron och balansorgan				Blödning från örat
Hjärtat			Angina pectoris, perikardiell blödning, ventrikulär takykardi, bradykardi	
Blodkärl	Mindre blödning oavsett blödningsställe	Större blödning oavsett blödningsställe inklusive rapporter om dödlig utgång, trombos inklusive rapporter om dödlig utgång	Hypotoni, vaskulär sjukdom, vaskulär anomali	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Epistaxis, faryngeal blödning, dyspné, hemopty	
Magtarmkanalen			Illamående, gingival blödning, kräkningar, retroperitoneal blödning, gastrointestinal blödning	
Hud och subkutan vävnad			Utslag, urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ryggsmärta	
Njurar och urinvägar			Hematuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Hematom vid punktionsstället, smärta vid injektionsstället, bröstsmärta,	

			blödningar vid injektionsstället	
--	--	--	----------------------------------	--

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar har överdoseringsfall på upp till 10 gånger rekommenderad dos, rapporterats. Engångs-bolusdoser av bivalirudin på upp till 7,5 mg/kg har också rapporterats. Blödning har observerats i vissa rapporter om överdosering.

I händelse av en överdos skall behandling med bivalirudin omgående avbrytas och patienten övervakas noggrant avseende tecken på blödning.

Vid en större blödning skall behandling med bivalirudin omedelbart avbrytas. Det finns ingen känd antidot mot bivalirudin, men bivalirudin är hemodialysbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Direkt trombinhämmande medel ATC-kod: B01AE06.

Angiox innehåller bivalirudin, en direkt och specifik trombinhämmare som binder både till det anjonbindande och det katalytiska bindningstället hos cirkulerande och koagelbundet trombin.

Trombin spelar en central roll i den trombolytiska processen genom att klyva fibrinogen till fibrinmonomer och aktivera faktor XIII till faktor XIIIa, vilket gör det möjligt för fibrin att utveckla en kovalent tvärbunden ram som stabiliserar koaglet. Trombin aktiverar även faktorerna V och VIII, vilket främjar fortsatt trombingenerering och aktiverar trombocyter, vilket stimulerar aggregation och frisättning av granula. Bivalirudin hämmar var och en av dessa trombineffekter.

Bindningen av bivalirudin till trombin, och följaktligen dess aktivitet, är reversibel eftersom trombin långsamt klyver bivalirudinbindningen, Arg₃-Pro₄, vilket leder till att funktionen hos trombinets aktiva säte återställs. Sålunda verkar bivalirudin initialt som en icke-kompetitiv trombinhämmare men övergår över tid till att bli en kompetitiv hämmare som gör det möjligt för initialt hämmade trombinmolekyler att interagera med andra koagulationssubstrat, och till koagulation när så krävs.

In vitro studier har visat att bivalirudin hämmar både lösligt (fritt) och koagelbundet trombin. Bivalirudin förblir aktivt och neutraliseras inte av produkter från trombocyternas frisättningsreaktion.

In vitro studier har också visat att bivalirudin förlänger den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT), trombintiden (TT) och protrombintiden (PT) hos normal human plasma på ett koncentrationsberoende sätt och att bivalirudin inte inducerar ett trombocyttaggregationssvar mot serum från patienter med en anamnes på heparininducerat trombocytopeni- och trombossyndrom (HIT/HITTS).

Hos friska frivilliga och patienter uppvisar bivalirudin en dos- och koncentrationsberoende antikoagulationsaktivitet, vilket visar sig i en förlängning av ACT, aPTT, PT, INR och TT. Intravenös administrering av bivalirudin ger mätbar antikoagulation inom minuter.

De farmakodynamiska effekterna av bivalirudin kan utvärderas med hjälp av mätningar av antikoagulationen, inklusive ACT. ACT-värdet korrelerar positivt till dosen och plasmakoncentrationen av administrerat bivalirudin. Data från 366 patienter tyder på att ACT förblir opåverkad av samtidig behandling med en GPIIb/IIIa-hämmare.

I kliniska studier har bivalirudin visats ge adekvat antikoagulation under PCI-ingrepp.

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

HORIZONS-studien var en prospektiv, tvåarmad, enkelblind, randomiserad multicenterstudie för att fastställa säkerhet och effekt av bivalirudin till patienter med STEMI som genomgår en primär PCI-strategi med stentimplantation med antingen en paklitaxeleluerande stent med långsam frisättning (TAXUS™) eller en i övrigt identisk metallstent utan beläggning (Express2™). Totalt 3 602 patienter randomiserades till att få antingen bivalirudin (1 800 patienter) eller ofraktionerat heparin plus en GP IIb/IIIa-hämmare (1 802 patienter). Alla patienter fick acetylsalicylsyra och klopido­grel och dubbelt så många patienter (cirka 64 %) fick en startdos på 600 mg klopido­grel än en startdos på 300 mg klopido­grel. Cirka 66 % av patienterna förbehandlades med ofraktionerat heparin.

Bivalirudindosen som användes i HORIZONS var densamma som användes i REPLACE-2 (bolusdos på 0,75 mg/kg följt av en infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme). Totalt 92,9 % av de behandlade patienterna genomgick primär PCI som primär behandlingsstrategi.

Analysen och resultaten för HORIZONS-studien efter 30 dagar för hela populationen (ITT) presenteras i tabell 4. Resultaten efter 1 år överensstämde med resultaten efter 30 dagar.

Blödningsdefinitioner och resultat från HORIZONS-studien visas i tabell 8.

Tabell 4. Resultat från HORIZONS-studien efter 30 dagar (intent-to-treat-populationen)

Resultatmått	Bivalirudin (%)	Ofraktionerat heparin + GP IIb/IIIa-hämmare (%)	Relativ risk [95 % CI]	p-värde*
	N = 1 800	N = 1 802		
<u>Kombinerat efter 30 dagar</u>				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Större blödning ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Ischemiska komponenter				
Dödsfall oavsett orsak	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
Ischemisk målkärlsrevaskularisering	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Stroke	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Superioritets-p-värde. ¹ MACE (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events) definierades som förekomsten av något av följande; dödsfall, reinfarkt, stroke eller ischemisk målkärlsrevaskularisering. ² Större blödning definierades med användning av ACUITY-blödningsskalan.

ACUITY-studien (patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt [UA/NSTEMI])

ACUITY-studien var en prospektiv, randomiserad, öppen studie av bivalirudin med eller utan GPIIb/IIIa hämmare (arm B respektive arm C) jämfört med ofraktionerat heparin eller enoxaparin med GPIIb/IIIa hämmare (arm A) i 13 819 patienter med högrisk AKS.

I ACUITY-studiens arm B och C var den rekommenderade dosen av bivalirudin en initial intavenös bolusdos på 0,1 mg/kg efter randomiseringen åtföljt av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,25 mg/kg/timme under angiografen, eller efter kliniskt behov.

Patienter som genomgick en PCI fick ytterligare en intravenös bolusdos på 0,5 mg/kg bivalirudin och hastigheten av den intravenösa infusionen ökades till 1,75 mg/kg/timme.

I ACUITY-studiens arm A gavs ofraktionerat heparin (UFH) eller enoxaparin enligt relevanta riktlinjer för behandling av AKS-patienter med instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt. Patienter i arm A och B randomiserades även till att få en GPIIb/IIIa hämmare antingen omedelbart vid randomiseringen ("up-front", före angiografen) eller i samband med PCI. Totalt 356 (7,7 %) av patienterna som randomiserades till arm C fick även en GPIIb/IIIa hämmare.

Högriskegenskaper bland patienterna i ACUITY populationen som krävde angiografi inom 72 timmar fördelades mellan de tre behandlingsarmarna. Cirka 77 % av patienterna hade återkommande ischemi, cirka 70 % hade dynamiska EKG-förändringar eller förhöjda kardiella biokemiska markörer, cirka 28 % hade diabetes och cirka 99 % av patienterna genomgick angiografi inom 72 timmar.

Efter angiografisk bedömning remitterades patienterna till antingen medicinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Ytterligare trombocythämmande behandling som användes i studien omfattade acetylsalicylsyra och klopidogrel.

Den primära analysen och resultaten i ACUITY efter 30 dagar och 1 år för hela (intent-to-treat) populationen och för de patienter som fick acetylsalicylsyra och klopidogrel enligt protokoll (före angiografi och före PCI) presenteras i tabell 5 och 6.

Tabell 5. ACUITY-studien; 30 dagars och 1-års skillnad i risk för kombinerat ischemiskt effektmått och de enskilda komponenterna för den totala intent-to-treat populationen

	Total population (intent-to-treat)				
	Arm A UFH/enox +GPIIb/IIIa hämmare (N=4 603) %	Arm B bival +GPIIb/IIIa hämmare (N=4 604) %	B – A Risk skillnad (95 % KI)	Arm C bival enbart (N=4 612) %	C – A Risk skillnad (95 % KI)
30 dagar					
Kombinerat ischemiskt effektmått	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Död	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Hjärtinfarkt	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Oplanerad revaskularisering	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 år					
Kombinerat ischemiskt effektmått	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Död	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Hjärtinfarkt	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Oplanerad revaskularisering.	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabell 6. ACUITY-studien; 30 dagars och 1-års skillnad i risk för kombinerat ischemiskt effektmått och de enskilda komponenterna för patienter som fick acetylsalicylsyra och klopidogrel enligt protokoll*

	Patienter som fick acetylsalicylsyra & klopidogrel enligt protokoll*				
	Arm A UFH/enox +GPIIb/IIIa hämmare (N=2 842) %	Arm B bival +GPIIb/IIIa hämmare (N=2 924) %	B – A Risk skillnad (95% KI)	Arm C bival enbart (N=2 911) %	C – A Risk skillnad (95% KI)
30 dagar					
Kombinerat ischemiskt effektmått	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Död	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Hjärtinfarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Oplanerat revaskularisering	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 år					
Kombinerat ischemiskt effektmått	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Död	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Hjärtinfarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Oplanerad revaskularisering	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopidogrel pre-angiografi eller pre-PCI

30-dagarsresultat av blödningsförekomst enligt kriterierna i ACUITY-skalan respektive enligt TIMI-skalan för intent-to-treat-populationen presenteras i tabell 8. Incidensen av blödningsincidenter enligt både ACUITY-skalan och TIMI-skalan upp till dag 30 för per protokoll-populationen presenteras i tabell 9. Fördelen med bivalirudin jämfört med UHF/enoxaparin plus GP IIb/IIIa-hämmare i termer av blödningsincidenter observerades endast i gruppen som fick bivalirudin som monoterapi.

REPLACE-2-studien (patienter som genomgår PCI)

30-dagarsresultaten baserade på fyrdubbla och tredubbla resultatmått från en randomiserad, dubbelblind studie med över 6 000 patienter som genomgick PCI (REPLACE-2), visas i tabell 7. Blödningsdefinitioner och resultat från REPLACE-2 visas i tabell 8.

Tabell 7. REPLACE-2-studien: 30-dagarsresultat (intent-to-treat- och per protokoll-populationer)

Resultatmått	Intent-to-treat		Per protokoll	
	bivalirudin (N=2 994) %	heparin + GP IIb/IIIa- hämmare (N=3 008) %	bivalirudin (N=2 902) %	heparin + GP IIb/IIIa- hämmare (N=2 882) %
Fyrdubbelt kombinerat effektmått	9,2	10,0	9,2	10,0
Tredubbelt kombinerat effektmått*	7,6	7,1	7,8	7,1
Faktorer:				
Död	0,2	0,4	0,2	0,4
Hjärtinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Större blödning** (baserad på andra kriterier än TIMI – se avsnitt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Akut revaskularisering	1,2	1,4	1,2	1,3

* utesluter större blödning **p<0,001

Tabell 8. Frekvenser av större blödning i kliniska prövningar av bivalirudin med 30 dagars resultatmått för intent-to-treat-populationer

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/IIIa- hämmare (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa- hämmare (%)		
	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
Större blödning enligt protokol let	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Större (icke- CABG) blödning enligt TIMI	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparin användes som komparator enbart i ACUITY.

Tabell 9. ACUITY-studien; blödningsincidenter upp till dag 30 för patientpopulationen som fick acetylsalicylsyra och klopidogrel enligt protokollet*

	UFH/enox + GP IIb/IIIa-hämmare (N= 2 842) %	Bival + GP IIb/IIIa-hämmare (N=2 924) %	Enbart bival. (N=2 911) %
Större blödning enligt ACUITY-skalan	5,9	5,4	3,1
Större blödning enligt TIMI-skalan	1,9	1,9	0,8

*klopidogrel före angiografi eller före PCI

Blödningsdefinitioner

REPLACE-2: större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning, blodförlust som ledde till en transfusion av minst två enheter helblod eller packade röda blodceller, eller blödning som ledde till ett hemoglobinfall på mer än 3 g/dl, eller ett hemoglobinfall på mer än 4 g/dl (eller 12 % av hematokrit) utan identifierad blödningskälla.

ACUITY: större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell, retroperitoneal, intraokulär, blödning vid insticksstället som kräver radiologisk eller kirurgisk åtgärd, hematoma vid punktionsstället ≥ 5 cm i diameter, minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 4 g/dl utan identifierad blödningskälla, minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 3 g/dl med identifierad blödningskälla, re-operation p.g.a. blödning, transfusion med någon blodprodukt.

Större blödning i HORIZONS-studien definierades också med ACUITY-skalan. TIMI: större blödning definierades som intrakraniell blödning eller minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 5 g/dl.

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) och heparininducerad trombocytopeni-trombossyndrom (HIT/HITTS)

Kliniska studier av ett mindre antal patienter har gett begränsad information om användningen av Angiox hos patienter med HIT/HITTS.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Bivalirudins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats och funnits vara linjära hos patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI) och patienter med AKS.

Absorption: Biotillgängligheten av bivalirudin för intravenös användning är fullständig och omedelbar. Bivalirudins genomsnittliga koncentration vid steady-state efter en konstant intravenös infusion om 2,5 mg/kg/timme är 12,4 mikrog/ml.

Distribution: Bivalirudin distribueras snabbt mellan plasma och extracellulär vätska. Distributionens steady state-volym är 0,1 l/kg. Bivalirudin binder inte till plasmaproteiner (förutom trombin) eller till röda blodkroppar.

Biotransformation: I egenskap av peptid förväntas bivalirudin genomgå katabolism till de ingående aminosyrorna med efterföljande recirkulering i kroppen. Bivalirudin metaboliseras av proteaser, inklusive trombin. Den primära metaboliten som är en följd av klyvningen av Arg₃-Pro₄-bindningen i N-terminalsekvensen av trombin är inte aktiv på grund av förlust av affinitet till trombinets katalytiska bindningsställe. Cirka 20 % av bivalirudinet utsöndras oförändrat i urinen.

Elimination: Tidskoncentrationsprofilen efter intravenös administrering är väl beskriven i en två-kompartiment-modell. Eliminering följer en första ordningens kinetik med en slutlig halveringstid på 25 ± 12 minuter hos patienter med normal njurfunktion. Motsvarande clearance är cirka $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Leverinsufficiens: Bivalirudins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion men förväntas inte påverkas, eftersom bivalirudin inte metaboliseras av leverenzym, som till exempel cytokrom P-450-isozymer.

Njurinsufficiens: Bivalirudins systemiska clearance minskar med den glomerulära filtreringshastigheten (GFR). Bivalirudins clearance är ungefär densamma hos patienter med normal njurfunktion som hos dem med lätt nedsatt njurfunktion. Clearance minskar med cirka 20 % hos patienter med måttlig eller svår nedsatt njurfunktion och med 80 % hos dialysberoende patienter (tabell 10).

Tabell 10. Farmakokinetiska parametrar för bivalirudin hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion.

Njurfunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halveringstid (minuter)
Normal njurfunktion (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Lätt nedsatt njurfunktion (60–89 ml/min)	3,4	22
Måttligt nedsatt njurfunktion (30–59 ml/min)	2,7	34
Svårt nedsatt njurfunktion (10–29 ml/min)	2,8	57
Dialysberoende patienter (som ej får dialys)	1,0	3,5 timmar

Hos patienter med njurinsufficiens bör koagulationsparametrar, som till exempel helblodskoagulationstid (ACT), övervakas under behandling med Angiox.

Äldre: Farmakokinetiken har utvärderats hos äldre patienter som en del av en renal farmakokinetikstudie. Dosjusteringar för denna åldersgrupp skall baseras på njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Kön: Det föreligger inga könsskillnader i bivalirudins farmakokinetik.

Vikt: Bivalirudindosen är anpassad efter kroppsvikten i mg/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data visar inga särskilda risker för människor baserat på gängse säkerhetsstudier, farmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet eller reproduktionstoxicitet.

Toxicitet hos djur vid upprepad eller kontinuerlig exponering (1 dag till 4 veckor vid exponeringsnivåer på upp till 10 gånger den kliniska plasmakoncentrationen vid steady state) begränsades till förstärkta farmakologiska effekter. En jämförelse av studierna med engångsdoser och upprepade doser visade att toxicitet främst kunde hänföras till exponeringens duration. Alla oönskade effekter, primära och sekundära, till följd av förstärkt farmakologisk aktivitet var reversibla. Biverkningar p g a förlängd fysiologisk stress som svar på ett icke-homeostatiskt koagulationstillstånd kunde inte ses efter en kort exponering som var jämförbar med den vid klinisk användning, även vid mycket högre doser.

Bivalirudin är avsett för kortvarig administrering och därför finns det inte några data att tillgå avseende bivalirudins karcinogena potential vid långtidsanvändning. Bivalirudin var emellertid inte mutagen eller klastogen i standardanalyser för sådana effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Natriumhydroxidlösning (för justering av pH).

6.2 Inkompatibiliteter

Följande läkemedel bör inte administreras i samma intravenösa kateter som bivalirudin, eftersom de ger upphov till dim- och mikropartikelbildning, eller kraftiga utfällningar: alteplas, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, proklorperazinedisylat, reteplas, streptokinas och vankomycinhydroklorid.

Följande sex läkemedel visar inkompatibiliteter i doskoncentration med bivalirudin. Tabell 11 är en sammanställning av kända kompatibla och inkompatibla koncentrationer av dessa föreningar . Läkemedlen som är inkompatibla med bivalirudin vid högre koncentrationer är: dobutaminhydroklorid, famotodin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam och prometazin HCl.

Tabell 11. Läkemedel med inkompatibla doskoncentrationer gentemot bivalirudin.

Läkemedel med inkompatibla doskoncentrationer	Kompatibla koncentrationer	Inkompatibla koncentrationer
Dobutaminhydroklorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollaktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolhydroklorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazinhydroklorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Hållbarhet

4 år

Färdigberett koncentrat: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 2–8 °C.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och lagringsförhållanden användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, om inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberett koncentrat: Förvaras vid 2–8 °C (i kylskåp). Får ej frysas.

Spädd lösning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Angiox tillhandahålles som ett frystorkat pulver i 10 ml injektionsflaska av typ 1 glas för engångsbruk försluten med en butylgummiprop och förseglad med en veckad aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlek: 2 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning

Aseptiska förhållanden skall iakttagas vid beredning och administrering av Angoix.

Tillsätt 5 ml sterilt vatten för injektionsvätska till en injektionsflaska av Angiox och snurra varsamt tills allt löst sig och lösningen är klar.

Dra upp 5 ml från injektionsflaskan och späd ytterligare i en total volym om 50 ml med 5 % glukoslösning för injektion eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion för att erhålla en slutlig koncentration om 5 mg/ml bivalirudin.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen skall inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning. Lösningar som innehåller partiklar skall inte användas.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen skall vara en klar till lätt opalescent, färglös till lätt gul lösning.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/289/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.09.2004/20.09.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2009

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida: <http://www.emea.europa.eu>

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Tyskland

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att genomföra studier och andra aktiviteter som beskrivs i planen för farmakovigilans, enligt version 8 av den riskhanteringsplan som presenterats i Modul 1.8.2 av godkännandet för försäljning och alla eventuella uppdateringar av riskhanteringsplanen som överenskommit med CHMP.

Enligt CHMP:s riktlinjer för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk ska den uppdaterade riskhanteringsplanen skickas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport.

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan skickas in:

- Då ny information erhålles som kan påverka gällande säkerhetsspecifikation, farmakovigilansplan eller riskminimeringsaktiviteter
- Inom 60 dagar då en viktig (avseende farmakovigilans eller riskminimering) milstolpe har nåtts
- På begäran av EMEA.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (förpackning om 2 flaskor)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.
bivalirudin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 250 mg bivalirudin.
1 ml färdigberett koncentrat innehåller 50 mg bivalirudin.
Efter spädning innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumhydroxid 2 %.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
2 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberett koncentrat: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/289/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN ELLER, DÄR SÅDAN SAKNAS, DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (förpackning om 10 flaskor)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
bivalirudin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 250 mg bivalirudin.
1 ml färdigberett koncentrat innehåller 50 mg bivalirudin.
Efter spädning innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumhydroxid 2 %.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberett koncentrat: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/289/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MINDRE INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
bivalirudin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Angiox 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning bivalirudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare..
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Angiox är och vad används det för
2. Innan du använder Angiox
3. Hur du använder Angiox
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Angiox ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ANGIOX ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Angiox innehåller ämnet bivalirudin, som är ett medel mot trombos. Medel mot trombos är läkemedel som förhindrar bildandet av blodproppar (trombos).

Angiox används till patienter

- med bröstsmärtor p g a hjärtsjukdom (akut koronarsyndrom – AKS)
- som genomgår ett kirurgiskt ingrepp för att behandla förträngda blodkärl (kärlkirurgi och/eller perkutan koronar intervention – PCI).

2. INNAN DU ANVÄNDER ANGIOX

Använd inte Angiox

- om du är allergisk (överkänslig) mot bivalirudin eller något av övriga innehållsämnen i Angiox
- (se avsnitt 6 för en lista över dessa) eller hirudiner.
- om du har, eller nyligen har haft, blödningar från mage, tarm, urinblåsa eller andra organ, till exempel om du har sett onormalt blod i avföring eller urin (med undantag för menstruationsblödning).
- om du har, eller har haft, problem med blodkoagulationen (lågt antal blodplättar).
- om du har kraftigt förhöjt blodtryck.
- om du har en infektion i hjärtat.
- om du har allvarliga njurproblem eller om du behöver njurdialys.

Tala med din läkare om du är osäker på detta.

Var särskilt försiktig med Angiox

- om blödning uppstår (om detta inträffar, kommer behandlingen med Angiox att avbrytas). Din läkare kommer att kontrollera dig under hela behandlingstiden för att upptäcka eventuella tecken på blödning.
- om du tidigare har behandlats med läkemedel som liknar Angiox (t.ex. lepirudin).

- innan injektionen eller infusionen påbörjas, kommer din läkare att informera dig om tecken på allergisk reaktion. En sådan reaktion är sällsynt (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 behandlade patienter).
- om du får strålbehandling i det blodkärl som försörjer hjärtat med blod (ett ingrepp som kallas beta- eller gamma-brachyterapi).
- om du är barn (under 18 år), eftersom detta läkemedel inte är lämpligt för dig.

Intag av andra läkemedel:

Tala om för din läkare

- om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.
- Om du tar blodförtunnande medel (antikoagulationsmedel, t.ex. warfarin) eller läkemedel som förhindrar blodproppar (antitrombosmedel).

Eftersom dessa läkemedel kan öka risken för biverkningar som t ex blödningar när de ges samtidigt med Angiox.

Graviditet och amning

Du **måste** tala om för din läkare om:

- du är gravid eller tror att du kan vara gravid.
- du planerar att bli gravid.
- du ammar.

Angiox skall inte användas vid en graviditet om det inte är mycket viktigt att du får det. Din läkare kommer att avgöra om behandlingen är lämplig för dig eller inte.

Om du ammar kommer din läkare att avgöra om du skall få Angiox.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har gjorts om Angiox påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner, men man vet att effekten av detta läkemedel är kortvarig. Angiox ges bara till patienter på sjukhus. Det är därför osannolikt att din förmåga att köra bil eller använda maskiner påverkas.

3. HUR DU ANVÄNDER ANGIOX

Din behandling med Angiox kommer att skötas av en läkare. Läkaren avgör hur mycket Angiox du får, och gör iordning medicinen.

Angiox ges genom en injektion som följs av en infusion, i en ven (aldrig i en muskel). Detta utförs och övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med hjärtsjukdomar.

Vilken dos du får beror på din vikt och vilken typ av behandling du får.

Dosering

För patienter med akut koronarsyndrom (AKS) är den rekommenderade startdosen:

- **0,1 mg/kg** kroppsvikt som en injektion som åtföljs av en infusion ("dropp") med **0,25 mg/kg** kroppsvikt per timme.

Om du, **därefter** behöver genomgå en perkutan koronar interventionsbehandling kommer dosen att ökas till:

- **0,5 mg/kg** kroppsvikt som injektion, åtföljt av en infusion på **1,75 mg/kg** kroppsvikt, per timme.
- När denna behandling avslutats kan du få återgå till en infusion på **0,25 mg/kg** kroppsvikt, per timme.

Om du behöver genomgå en bypassoperation i hjärtats kranskärl, kommer behandlingen med bivalirudin antingen att avbrytas en timme före operationen eller så ges ytterligare en dos om **0,5 mg/kg** kroppsvikt som injektion följt av infusion av **1,75 mg/kg** kroppsvikt per timme.

För patienter som startar med percutan koronar interventionsbehandling (PCI) är den rekommenderade dosen:

- **0,75 mg/kg** kroppsvikt som en injektion som omedelbart åtföljs av en infusion på **1,75 mg/kg** kroppsvikt, per timme. (Infusionen kan fortsätta i upp till 4 timmar).

Om du har lindriga njurproblem kan dosen Angiox behöva minskas.

Läkaren bestämmer hur länge du skall behandlas.

Om du fått för stor mängd av Angiox

Din läkare kommer att vidta lämplig åtgärd, inklusive avsluta behandlingen med läkemedlet och övervaka dig noggrant för tecken på skadliga effekter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Angiox orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna förekommer i viss frekvens, som definieras enligt följande:

- mycket vanliga: förekommer hos fler än 1 av 10 användare
- vanliga: förekommer hos 1 till 10 av 100 användare
- mindre vanliga: förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare
- sällsynta: förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare
- mycket sällsynta: förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare
- ingen känd frekvens: frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Om biverkningar uppstår kan medicinska åtgärder bli nödvändiga.

Den vanligaste, viktiga biverkningen vid behandling med Angiox är blödningar som kan uppkomma var som helst i kroppen. De kan bli allvarliga och kan i **sällsynta fall** vara dödliga. Det är mer sannolikt att blödning uppkommer när Angiox används i kombination med andra antikoagulationsmedel eller antitrombosmedel (se avsnitt 2 ”Intag av andra läkemedel”).

Om du får någon av följande biverkningar som kan vara allvarliga:

- **medan du är på sjukhus: tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska**
- **efter att du lämnat sjukhuset: ta dig genast till akutavdelningen på närmaste sjukhus**
- **Blödning** – en **mycket vanlig** biverkning. Detta kan leda till komplikationer som anemi (blodbrist) eller hematom (blåmärken).
- **Allergiska reaktioner**, som utslag (nässelutslag), klåda över hela kroppen, tryck över bröstet. Detta är **mindre vanliga** biverkningar som kan vara allvarliga eller till och med dödliga.
- **Trombos** (blodpropp) är en **vanlig** biverkning som kan leda till allvarliga eller dödliga komplikationer som hjärtattack.

- **Blödning och blåmärke vid injektionsstället** (efter PCI) som kan vara smärtsam. Dessa biverkningar är **vanliga**.

Om du får någon av följande biverkningar (som kan vara mindre allvarliga):

- **medan du är på sjukhus: tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska**
- **efter att du lämnat sjukhuset: ta dig genast till akutavdelningen på närmaste sjukhus**

Mindre vanliga biverkningar:

- **allvarliga** blåmärken (som kan bero på för få blodplättar i ditt blod). Det kan leda till att blodet blir mer tunnflytande och inte koagulerar som det ska).
- huvudvärk
- förändrat blodtryck
- förändrad hjärtrytm
- illamående och/eller kräkningar
- ryggsmärtor
- bröstsmärtor
- andnöd
- utslag

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel, kontakta läkare.

5. HUR ANGIOX SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Angiox ska inte användas efter utgångsdatumet som anges på etiketten och asken efter ”EXP”. Utgångsdatum är den sista dagen i den månaden.

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberett koncentrat: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Lösningen ska vara en klar eller svagt opalescent, färglös till svagt gul lösning.

Läkaren kommer att inspektera lösningen och kassera den om den innehåller partiklar eller är missfärgad.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bivalirudin.
- Varje flaska innehåller 250 mg bivalirudin.
- 1 ml färdigberett koncentrat innehåller 50 mg bivalirudin.
- Efter ytterligare spädning innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol och natriumhydroxid (för justering av pH).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Angiox är ett vitt till benvitt pulver i en glasflaska. Angiox tillhandahålls i askar innehållande 2 och 10 flaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare:

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Tyskland

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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
Email: Qchs.mi@quintiles.com

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast : 11/2009

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida: <http://www.emea.europa.eu>