

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje bivalirudinum 250 mg.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml rekonstituovaného roztoku 50 mg bivalirudinu.

Po naředění obsahuje 1 ml naředěného roztoku 5 mg bivalirudinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

Bílý až naředlý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen k léčbě pacientů s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris/infarkt myokardu bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI)), kteří jsou indikováni k neodkladné nebo časné intervenci. Přípravek Angiox by měl být podáván současně s aspirinem a klopido-grelem.

Přípravek Angiox je také indikován jako antikoagulancium pro pacienty, kteří podstupují perkutánní koronární zákrok (PCI).

4.2 Dávkování a způsob podání

Angiox by měl podávat lékař, který má zkušenosti buď s postupy akutní koronární péče nebo s koronárními zákroky.

Dávkování

Pacienti s akutním koronárním syndromem (ACS)

Doporučená počáteční dávka přípravku Angiox pro pacienty s ACS je bolus 0,1 mg/kg. intravenózně, a dále pokračovat formou infuze v dávce 0,25 mg/kg/h. K farmakologické stabilizaci pacienta může být infuze 0,25 mg/kg/h podávána po dobu až 72 hod.

Pokud je následně pacient indikován k PCI, má být před výkonem podán další bolus přípravku v dávce 0,5 mg/kg bivalirudinu a dávka podávaná infuzí zvýšena na 1,75 mg/kg/h po dobu trvání zákroku. Po ukončení zákroku PCI, pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze po další 4-12 hodin podávat infuzí sníženou dávku 0,25 mg/kg/h.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (coronary artery bypass graft, CABG) bez mimotělního oběhu, má být intravenózní (i.v.) infuze bivalirudinu podávána až do doby zákroku. Těsně před zákrokem má být podán bolus 0,5 mg/kg a následně, po dobu trvání zákroku, má být infuzí podáváno 1,75 mg/kg/min.

U pacientů, kteří jsou indikováni k implantaci koronárního arteriálního bypassu (CABG) s použitím mimotělního oběhu, má být infuze bivalirudinu podávána až doby 1 hodiny před plánovaným zákrokem. Pak je třeba infuzi přerušit a pacientovi má být dále podáván nefrakcionovaný heparin.

Pacienti podstupující PCI

Doporučená dávka přípravku Angiox pro pacienty, kteří podstupují PCI je intravenózní bolus v dávce 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta/hodinu, nejméně po celou dobu trvání operace. Podle aktuálního klinického stavu pacienta může infuze pokračovat i po zákroku PCI, a to až další 4 hodiny, vyžaduje klinický stav pacienta.

Bezpečnost a účinnost podání dávky Angioxu pouze formou jednorázového bolu, nebyly hodnoceny a tento postup není doporučen ani v případě plánovaného krátkého zákroku PCI.

K posouzení účinnosti bivalirudinu by měl být sledován aktivovaný koagulační čas (ACT).

Aby se předešlo možným nízkým hodnotám ACT, je vhodné před podáním rekonstituovaný a naředěný přípravek řádně promíchat a bolus podat rychlým vstříknutím do žíly.

Hodnoty ACT 5 minut po podání jednorázové dávky přípravku jsou v průměru 365 +/- 100 sekund. Pokud je 5minutová hodnota ACT nižší než 225 sekund, je třeba podat druhý bolus přípravku v dávce 0,3 mg/kg.

Jakmile je hodnota ACT vyšší než 225 sekund, není nutné žádné další sledování za předpokladu, že je dále přípravek řádně podáván infuzí 1,75 mg/kg/hod.

Arteriální kanylu (arteriální sheath) lze vyjmout z cévy 2 hodiny po ukončení infuze bivalirudinu a hodnoty ACT není nutné dále sledovat.

Ledvinová nedostatečnost

Použití přípravku Angiox je kontraindikováno u pacientů s těžkou renální insuficiencí (GFR<30ml/min) a u pacientů závislých na dialýze (viz. bod 4.3).

Dávka přípravku pro pacienty s ACS (0,1 mg/kg/ jako bolus, dále infuze 0,25 mg/kg/h) by neměla být pro pacienty s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí upravována.

U pacientů se středně těžkou prouhou funkce ledvin(GFR 30-59 ml/min), kteří podstupují PCI (bez ohledu na to, zda byl podáván bivalirudin z indikace ACS nebo ne), se doporučuje snížit dávkování přípravku v infuzi na 1,4 mg/kg/h. Bolusová dávka by neměla být odlišná od doporučení popsanych pro indikaci ACS nebo PCI viz výše.

V průběhu PCI je u pacientů s renální insuficiencí doporučováno sledovat hodnoty srážlivosti, např. sledovat hodnoty ACT.

Hodnotu ACT je třeba zkontrolovat 5 minut po podání bolu. Pokud je hodnota ACT (aktivovaného koagulačního času) menší než 225 sekund, doporučuje se podat druhý bolus v dávce 0,3 mg/kg a 5 minut po jeho podání znovu hodnotu ACT zkontrolovat.

Jaterní poruchy

Dávky není nutné nijak upravovat. Farmakokinetické studie ukazují, že jaterní metabolismus bivalirudinu je omezený, proto nebyla bezpečnost a účinnost bivalirudinu speciálně prověřována u pacientů s jaterními poruchami.

Starší pacienti

V případě starších pacientů je nutné z důvodu věkem podmíněného zhoršení renální funkce postupovat opatrně.

Dětsí pacienti

Neexistuje odpovídající indikace pro použití přípravku Angiox u dětí mladších 18 let.

Způsob podání

Angiox je určen pro intravenózní (i.v.) podání.

Přípravek Angiox je třeba nejprve rekonstituovat. 1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 50 mg bivalirudinu. Takto rekonstituovaný přípravek je třeba dále naředit do celkového objemu 50 ml, takže výsledný naředěný roztok obsahuje 5 mg bivalirudinu/ 1 ml roztoku.

Před podáním je třeba rekonstituovaný a naředěný přípravek řádně promíchat.

Podrobné informace o způsobu podávání přípravku naleznete v bodě 6.6.

Přípravek Angiox je podáván nejprve jako bolus (rychlým vstříknutím do žíly) a dále formou intravenózní (i.v.) infuze. Příslušné dávky jsou stanoveny dle tělesné hmotnosti pacienta..

Použití s nízkomolekulárním heparinem a nefrakcionovaným heparinem

S podáváním přípravku Angiox lze začít 30 minut po ukončení intravenózního podávání nefrakcionovaného heparinu nebo 8 hodin po ukončení podkožního podávání nízkomolekulárního heparinu.

Použití s inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)

Přípravek Angiox lze používat v kombinaci s inhibítorem GPIIb/IIIa. Více informací o použití bivalirudinu s inhibítorem GPIIb/IIIa nebo bez něj viz. bod 5.1.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Angiox je kontraindikován u pacientů s/se:

- známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, nebo na hirudiny
- aktivními projevy krvácení nebo se zvýšeným rizikem krvácení z důvodu poruch hemostázy a/nebo s ireverzibilními poruchami srážlivosti krve,
- těžkou nekontrolovanou hypertenzí,
- subakutní bakteriální endokarditidou,
- těžkou poruchou ledvin (GF<30ml/min) a u dialyzovaných pacientů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Angiox není určen pro intramuskulární podání. Přípravek nepodávejte intramuskulárně.

Krvácení

Během léčby je třeba pozorně sledovat, zda pacient nevykazuje známky krvácení, a to zejména v případě, že je bivalirudin používán v kombinaci s jinými antikoagulancii (viz bod 4.5). I když v souvislosti s bivalirudinem většinou dochází ke krvácení v místě tepenné punkce, může u pacientů, u kterých probíhá zákrok PCI, dojít v průběhu léčby ke krvácení v kterémkoliv místě. Známkou krvácení může být neočekávaný pokles hematokritu, hemoglobinu nebo krevního tlaku. Pokud krvácení nastane, nebo pokud je na něj podezření, je třeba léčbu ukončit.

Žádné antidotum bivalirudinu není známo, ale jeho účinky rychle odeznívají (T_{1/2} je 35 až 40 minut).

Použití v kombinaci s inhibitory krevních destiček nebo antikoagulancii

Při použití v kombinaci s antikoagulačními přípravky lze očekávat zvýšené riziko krvácení (viz bod 4.5). Při použití bivalirudinu v kombinaci s inhibítorem krevních destiček nebo antikoagulačním přípravkem je třeba pravidelně sledovat klinické a biologické parametry hemostázy.

U pacientů, kteří užívají warfarin a jsou léčeni bivalirudinem, je třeba sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalised Ratio, INR), aby se zajistilo, že se po ukončení léčby bivalirudinem hladiny vrátí k hodnotám před léčbou.

Přecitlivělost

V klinických studiích byly méně často hlášeny alergické reakce ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$). Je ale třeba podniknout nezbytná opatření pro tyto situace. Pacienti by měli být informováni o prvních příznacích alergických účinků včetně kopřivky, svědivé vyrážky, tlaku na hrudi, dušnosti, nízkého tlaku a anafylaxe. V případě šoku je třeba dodržovat současné léčebné postupy pro léčbu šoku. Anafylaxe včetně anafylaktického šoku s fatálními důsledky byly po uvedení přípravku na trh hlášeny velmi vzácně ($\leq 1/10.000$) (viz bod 4.8).

Jednoznačné protilátky proti bivalirudinu, vznikající v souvislosti s léčbou, jsou vzácné a nebyly dány do souvislosti s klinickým průkazem alergických nebo anafylaktických účinků. U pacientů, kterým byl dříve podáván lepirudin a kteří si proti němu vytvořili protilátky, je třeba postupovat opatrně.

Brachyterapie

Během gama brachyterapie s použitím přípravku Angiox byla v průběhu terapie pozorována tvorba krevních sraženin.

Při beta brachyterapii je třeba přípravek Angiox podávat opatrně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byly provedeny studie působení přípravku s inhibitory krevních destiček včetně kyseliny acetylsalicylové, tiklopidinu, klopidogrelu, abciximabu, eptifibatidu nebo tirofibanu. Výsledky nenasvědčují tomu, že by docházelo k farmakodynamickým interakcím s těmito léčivými přípravky.

Při použití přípravku v kombinaci s protisrážlivými přípravky (obsahujícími látky heparin, warfarin, trombolytika nebo antiagregační léčiva) lze na základě znalosti mechanismu jejich účinku očekávat zvýšení rizika krvácení.

V každém případě by měly být při použití bivalirudinu v kombinaci s inhibitory krevních destiček nebo antikoagulantii pravidelně sledovány klinické a biologické parametry hemostázy.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání bivalirudinu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství a embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Angiox by neměl být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje podávání bivalirudinu.

Kojení

Není známo, zda se bivalirudin vylučuje do mateřského mléka. U kojících matek je třeba při podávání přípravku Angiox postupovat opatrně.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Studie ACUITY (ACS)

Následující údaje o výskytu nežádoucích účinků jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s použitím bivalirudinu u 13 819 pacientů s ACS; pacienti byli randomizováni na 4 612 pacientů, kterým byl podáván pouze bivalirudin, dále na 4 604 pacientů, kterým byl podáván bivalirudin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa a dále na 4 603 pacientů, kterým byl podán nefrakcionovaný heparin nebo enoxaparin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa r. K nežádoucím účinkům docházelo častěji u žen a u pacientů starších 65 let než u mladších pacientů a u mužů, a to jak v rameni, kde byl podáván bivalirudin, tak v rameni, kde byl podáván heparin.

U přibližně 23,2, % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda a u 2,1 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v Tabulce 1.

Krevní destičky, krvácení a srážlivost

Ve studii ACUITY byly údaje o krvácení shromážděny odděleně od nežádoucích účinků.

Ve studii ACUITY bylo velké krvácení definováno jako některé z následujících: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, intraokulární krvácení, krvácení v místě přístupu vyžadující radiologickou nebo chirurgickou intervenci, hematoma v místě vpichu o průměru ≥ 5 cm, pokles koncentrace hemoglobinu o ≥ 4 g/dl, aniž byl nalezen zdroj krvácení, pokles koncentrace hemoglobinu o ≥ 3 g/dl se známým zdrojem krvácení, reoperace pro krvácení nebo podání jakéhokoliv transfuzního přípravku. Malé krvácení bylo definováno jako jakékoliv zjištěné krvácení, které nesplňovalo kritéria definovaná pro velké krvácení. K malému krvácení docházelo velmi často ($\geq 1/10$), k velkému krvácení často ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Frekvence velkých krvácení jsou uvedeny v Tabulce 5. K velkému i malému krvácení docházelo významně méně často v rameni se samotným bivalirudinem než v rameni, kde byla podávána kombinace heparinu a inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa a v rameni, kde byl podáván bivalirudin plus inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Podobné snížení krvácení bylo pozorováno u pacientů, kde byla terapie heparinem změněna na terapii bivalirudinem (N=2 078).

Velké krvácení se nejčastěji objevovalo v místě zavedení kanyly. Dalšími méně často pozorovanými místy krvácení, kde se krvácení vyskytovalo s frekvencí větší než 0,1 % (méně často), byla „ostatní“ místa vpichu, retroperitoneální prostor, gastrointestinální trakt, uši, nos nebo hrdlo.

U 10 pacientů účastníků se studie ACUITY a léčených bivalirudinem byla pozorována trombocytopenie (0,1%). Většina těchto pacientů užívala současně kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel a 6 z 10 pacientů také inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa. Mortalita v této skupině byla nulová.

Tabulka 1. Studie ACUITY; údaje o výskytu nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až ≤1/100)	Vzácné ≥1/10.000 až ≤1/1000
Poruchy krve a lymfatického systému			Zvýšení hodnot INR, Trombocytopenie, anémie.	
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost včetně anafylaktické reakce a šoku a případů končících úmrtím ¹	
Poruchy nervového systému			Bolesti hlavy	Nitrolební krvácení
Poruchy ucha a labyrintu				Krvácení z ucha
Srdeční poruchy				Bradykardie, perikardiální krvácení
Cévní poruchy	Malé krvácení v kterémkoli místě	Velké krvácení v kterémkoli místě, včetně případů končících úmrtím ¹ , trombóza včetně případů končících úmrtím ¹	Hypotenze	Cévní pseudoaneurysma
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe	Faryngeální krvácení, hemoptýza
Gastrointestinální poruchy			Krvácení do gastrointestinálního traktu, krvácení dásní, nevolnost, retroperitoneální krvácení, meléna, zvracení	Hemateméza
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Ekchymóza		Vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolesti na hrudi, bolesti zad, bolesti v tříselné krajině	
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu do		Hematom v místě vpichu do cévy >	Reakce v místě vpichu

	cévy, hematom v místě vpichu do cévy < 5 cm ¹		5 cm ¹	
--	---	--	-------------------	--

¹ Tento nežádoucí účinek byl hlášen také v průběhu používání po uvedení na trh.

Studie REPLACE-2 (PCI)

Následující údaje o výskytu nežádoucích účinků jsou založeny na vyhodnocení klinické studie s podáváním bivalirudinu u 6000 pacientů. U těchto pacientů byl proveden perkutánní koronární zákrok (PCI), přičemž polovině z nich byl podáván bivalirudin (REPLACE- 2). K nežádoucím účinkům docházelo častěji u žen a u pacientů starších 65 let než u mladších pacientů a u mužů, a to jak v rameni, kde byl podáván bivalirudin, tak v rameni, kde byl podáván heparin.

U přibližně 30 % pacientů, kterým byl podáván bivalirudin, byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda a u 3 % pacientů se vyskytl některý nežádoucí účinek. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů v Tabulce 2.

Krevní destičky, krvácení a srážlivost

Ve studii REPLACE-2 byly údaje o krvácení hodnoceny odděleně od nežádoucích účinků. Frekvence velkého krvácení ve skupině intent-to-treat a ve skupině pacientů, kteří dokončili léčbu dle protokolu jsou uvedeny v Tabulce 6.

Velké krvácení bylo definováno definováno jako některé z následujících: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, ztráta krve vyžadující transfuzi nejméně dvou jednotek plné krve nebo podání erymasy, dále krvácení vedoucí k poklesu hemoglobinu o více než 3 g/dl nebo pokles hemoglobinu o více než 4 g/dl (nebo pokles hodnoty hematokritu o 12 %), aniž byl nalezen zdroj krvácení. Malé krvácení bylo definováno jako jakékoliv zjištěné krvácení, které nesplňovalo kritéria definovaná pro velké krvácení. K malému krvácení docházelo velmi často ($\geq 1/10$), k velkému krvácení často ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

K malému i velkému krvácení docházelo významně méně často v rameni s bivalirudinem než v rameni, kde byla podávána kombinace heparinu a inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa. Velké krvácení se nejčastěji objevovalo v místě zavedení kanyly. Dalšími méně často pozorovanými místy krvácení, kde se krvácení vyskytovalo s frekvencí větší než 0,1 % (méně často), byla „ostatní“ místa vpichu, retroperitoneální prostor, gastrointestinální trakt, uši, nos nebo hrdlo.

Tabulka 2. Studie REPLACE –2; údaje o výskytu nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 a <1/10)	Méně časté (≥1/1000 a ≤1/100)	Vzácné ≥1/10.000 až ≤1/1000
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anémie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita včetně anafylaktické reakce a šoku a případů končících úmrtím ¹	
Poruchy nervového systému			Bolesti hlavy	Nitrolební krvácení ¹
Poruchy ucha a labyrintu				Krvácení z ucha
Srdeční poruchy			Angina pectoris, perikardiální krvácení, ventrikulární tachykardie, bradykardie	
Cévní poruchy	Malé krvácení v jakémkoli místě	Velké krvácení v jakémkoli místě včetně případů končících úmrtím ¹ , trombóza včetně případů končících úmrtím ¹	Hypotenze, cévní poruchy, cévní anomálie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxi, faryngeální krvácení, dušnost, hemoptýza	
Gastrointestinální poruchy			Nevolnost, krvácení dásní, zvracení, retroperitoneální krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní			Bolesti zad	

soustavy a pojivové tkáně				
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Krvácení v místě vpichu do cévy, bolest v místě vpichu, bolest na hrudi, krvácení v místě vpichu injekce	

¹ Tento nežádoucí účinek byl hlášen také v průběhu používání po uvedení na trh.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly pro bivalirudin hlášeny následující nežádoucí účinky (viz výše uvedené tabulky):

- závažné krvácení včetně hematomu a krvácení končících úmrtím,
- nitrolební krvácení,
- trombóza včetně případů končících úmrtím
- ,přecitlivělost včetně kopřivky, anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a šoku končícího úmrtím.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly hlášeny případy až desetinásobného překročení doporučené dávky. Také byly zaznamenány případy podání jednorázových bolů až 7,5 mg/kg.. Žádný z těchto případů nebyl spojen s krvácením nebo jiným nežádoucím účinkem.

V případě předávkování bivalirudinem je třeba léčbu okamžitě přerušit a sledovat, zda u pacientů nedochází k příznakům krvácení.

V případě velkého krvácení je třeba léčbu bivalirudinem okamžitě přerušit. Neexistuje žádné známé antidotum bivalirudinu, ale bivalirudin lze z organismu odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přímý inhibitor trombinu- ATC kód: B01AE06.

Přípravek Angiox obsahuje bivalirudin, což je přímý a specifický inhibitor trombinu, který se váže současně na katalytické vazebné místo a na anionové vazebné místo volného i vázaného trombinu.

Trombin hraje hlavní roli v trombotickém procesu a slouží k rozložení fibrinogenu na monomery fibrinu a k aktivaci faktoru XIII na XIIIa. Umožňuje tak fibrinu vytvořit kovalentně provázaný systém, který trombus stabilizuje. Trombin také aktivuje faktory V a VIII a vyvolává tak další generování trombinu a aktivuje krevní destičky tím, že stimuluje jejich agregaci a uvolňování jejich součástí. Bivalirudin tyto účinky trombinu zpomaluje.

Vázba bivalirudinu na trombin, a tedy jeho aktivita, je reverzibilní proces, protože trombin pomalu štěpí vazbu Arg₃-Pro₄ bivalirudinu,, což má za následek obnovení účinku trombinu. Bivalirudin tedy na počátku funguje jako kompletní nekompetitivní inhibitor trombinu, ale postupně se stává kompetitivním inhibitorem, který umožní původně inhibovaným molekulám trombinu interagovat s dalšími složkami srážení koagulaci v případě potřeby obnovit.

In vitro studie ukázaly, že bivalirudin inhibuje jak volný trombin, tak i trombin vázaný. Účinek bivalirudinu neklesá a bivalirudin není neutralizován látkami uvolňovanými krevními destičkami.

In vitro studie rovněž ukázaly, že bivalirudin prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT) a protrombinový čas (PT) normální lidské plazmy v závislosti na koncentraci a že bivalirudin neindukuje agregaci krevních destiček ve srovnání se séry pacientů s diagnostikovaným syndromem heparin-indukované trombocytopenie/trombózy (HIT/HITTS).

U zdravých dobrovolníků a pacientů bivalirudin vyvolává antikoagulační aktivitu závislou na dávce a koncentraci, jak ukazuje prodloužení testů ACT aPTT, PT, INR a TT. Intravenózní podávání bivalirudinu vede k měřitelné inhibici koagulace během několika minut.

Farmakodynamické účinky bivalirudinu mohou být posouzeny koagulačním vyšetřením, včetně testů ACT. Hodnota ACT pozitivně koreluje s dávkou a plazmatickou koncentrací podaného bivalirudinu. Údaje získané na 366 pacientech ukazují, že test ACT není ovlivněn současnou léčbou s použitím inhibitoru glykoproteinuIIb/IIIa.

V klinických studiích bylo prokázáno, že bivalirudin zajišťuje dostatečný antikoagulační účinek při PCI zákroku.

Studie ACUITY

Studie ACUITY byla prospektivní randomizovaná otevřená studie podávání bivalirudinu s (rameno B) nebo bez (rameno C) současného podávání inhibitoru glykoproteinuIIb/IIIa, ve srovnání s podáváním nefrakcionovaného heparinu nebo enoxaparinu s inhibitorem glykoproteinuIIb/IIIa (rameno A) u 13819 vysoce rizikových pacientů s ACS.

V rameni B a C studie ACUITY byla doporučena iniciální postrandomizační dávka bivalirudinu i.v bolus 0,1 mg/kg, a dále kontinuální infuze 0,25 mg/kg/h během angiografie nebo dle klinické potřeby.

Pacientům, kteří byli indikováni k PCI, byl podán i.v. bolus 0,5 mg/kg bivalirudinu a rychlost infuze byla zvýšena na 1,75 mg/kg/h.

V rameni A studie ACUITY byl podán nefrakcionovaný heparin (UFH) nebo enoxaparin v souladu s pokyny pro postupy u ACS pro pacienty s UA a NSTEMI. Pacienti v rameni A a B byli také randomizováni pro čas podání inhibitoru glykoproteinuIIb/IIIa, a to buď předem v době randomizace (před angiografií) nebo při PCI. Celkem 356 (7,7%) pacientům randomizovaným v rameni C byl též podán inhibitor glykoproteinuIIb/IIIa.

Pacienti s charakteristikou vysokého rizika byli ve studii ACUITY rozloženi rovnoměrně ve všech třech ramenech. Přibližně 77% pacientů mělo opakovaně ischemii, asi 70% pacientů dynamické změny EKG nebo zvýšené srdeční biomarkery, asi 28% pacientů mělo diabetes a přibližně 99% pacientů podstoupilo angiografii do 72 hodin.

Po angiografickém vyšetření byli pacienti indikováni k další léčbě (33%), k PCI zákroku(56%) nebo CABG (11%).K doplňkové antiagregační léčbě bylo ve studii použito podání kyseliny acetylsalicylové a klopidoogrelu.

Primární analýzu a výsledky studie ACUITY po 30 dnech a po 1 roce pro sledovanou populaci (ITT) a pro pacienty kterým byla dle protokolu podávána kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel (před angiografií nebo před PCI) dokumentuje Tabulka 3 a 4.

Tabulka 3. Studie ACUITY; rozdíl mezi riziky složených ischemických cílových parametrů a jejich komponent po 30 dnech a po 1 roce v celé sledované populaci (ITT)

	Celá sledovaná populace (ITT)				
	Rameno A UFH/enox +inhibitor glykoprotein uIIb/IIIa (N=4603) %	Rameno B bival +inhibitor glykoprotein uIIb/IIIa (N=4604) %	B – A Riziko změn (95% CI)	Rameno C Pouze bival (N=4612) %	C – A Rozdíl v riziku (95% CI)
30-dnů					
Všechny ischemie	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Úmrtí	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
IM	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Neplánovaná revaskularizace	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1-rok					
Všechny ischemie	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Úmrtí	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
IM	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Neplánovaná revaskularizace	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabulka 4. Studie ACUITY; rozdíly mezi riziky složených cílových parametrů ischemie a jejich komponent po 30 dnech a po 1 roce u pacientů, kteří užívali aspirin a klopidogrel dle protokolu*

	Pacienti, kteří užívali aspirin a klopidogrel dle protokolu*				
	Rameno A UFH/enox +inhibitor glykoprotein uIIb/IIIa (N=2842) %	Rameno B bival +inhibitor glykoprotein uIIb/IIIa (N=2924) %	B – A Rozdíly v riziku (95% CI)	Rameno C Pouze bival (N=2911) %	C – A Rozdíly v riziku (95% CI)
30-dnů					
Všechny ischemie	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Úmrtí	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
IM	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Neplánovaná revaskularizace	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1-rok					
Všechny ischemie	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Úmrtí	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
IM	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Neplánovaná revaskularizace	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*clopidogrel před angiografií nebo před PCI

Incidenci krvácivých příhod podle stupnice ACUITY a TIMI po 30 dnech ukazuje Tabulka 5 pro celou sledovanou populaci a pro pacienty, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel dle protokolu.

Tabulka 5. Studie ACUITY; krvácivé příhody do 30. dne v celé sledované populaci (ITT) a u pacientů, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel dle protokolu*

	Celá sledovaná populace (ITT)			Pacienti, kteří užívali kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel dle protokolu *		
	UFH/enox + inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa (N=4603) %	bival + inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa (N=4604) %	Pouze bival (N=4612) %	UFH/enox + inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa (N=2842) %	bival + inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa (N=2924) %	Pouze bival (N=2911) %
ACUITY velké krvácení ¹	5,7	5,3	3,0	5,9	5,4	3,1
TIMI velké krvácení ²	1,9	1,7	0,9	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel před angiografií nebo před PCI

¹ACUITY velké krvácení bylo definováno jako některé z následujících: nitrolební krvácení, retroperitoneální krvácení, intraokulární krvácení, krvácení v místě přístupu vyžadující radiologickou nebo chirurgickou intervenci, hematoma v místě vpichu o průměru ≥ 5 cm, pokles koncentrace hemoglobinu ≥ 4 g/dl, aniž byl nalezen zdroj krvácení, pokles koncentrace hemoglobinu ≥ 3 g/dl, aniž byl nalezen zdroj krvácení, reoperace pro krvácení, podání jakéhokoliv transfuzního přípravku.

²TIMI velké krvácení bylo definováno jako nitrolební krvácení, nebo pokles koncentrace hemoglobinu ≥ 5 g/dl.

Lepších výsledků (co se týká výskytu krvácivých příhod) než při podání kombinace UHF/enoxaparínu plus inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa bylo dosaženo pouze při podávání bivalirudinu v monoterapii.

Výsledky 30denní studie založené na sledování čtyřnásobných a trojnásobných cílových parametrů z randomizované, dvojité slepé studie na více než 6 000 pacientech, kterým byl proveden zákrok PCI (REPLACE-2), jsou uvedeny v Tabulce 6. Velké krvácení ve studii REPLACE-2 bylo definováno kritérii jinými než TIMI.

Tabulka 6. Výsledky studie REPLACE-2: Sledované cílové parametry za 30 dní (skupina intent-to-treat a pacienti, kteří dokončili léčbu dle protokolu)

Cílový parametr	Intent-to-treat		Podle protokolu	
	bivalirudin (N=2994) %	heparin + inhibitor GPIIb/IIIa (N=3008) %	bivalirudin (N=2902) %	heparin + inhibitor GPIIb/IIIa (N=2882) %
Čtyřnásobný cílový parametr	9,2	10,0	9,2	10,0
Trojnásobný cílový parametr*	7,6	7,1	7,8	7,1
Složky:				
Úmrtí	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarkt myokardu	7,0	6,2	7,1	6,4
Velké krvácení** (založené na kritériích jiných než TIMI - viz bod 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Urgentní revaskularizace	1,2	1,4	1,2	1,3

* mimo složku velké krvácení. ** p<0,001

Poheparinová trombocytopenie (heparin-induced thrombocytopenia -HIT) a syndrom poheparinové trombocytopenie-trombózy (HIT/HITTS): Klinické studie na malém počtu pacientů poskytly omezené informace o použití přípravku Angiox u pacientů se syndromem HIT/HITTS.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byly hodnoceny farmakokinetické vlastnosti bivalirudinu a byla prokázána souvislost s pacienty, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci a s pacienty s ACS.

Absorpce: Biologická dostupnost bivalirudinu po intravenózním podání je kompletní a okamžitá. Střední koncentrace bivalirudinu v rovnovážném stavu při konstantní intravenózní infuzi 2,5 mg/kg/hod je 12,4 µg/ml.

Distribuce: Bivalirudin je rychle distribuován mezi plazmou a extracelulární tekutinou. Objem distribuce v rovnovážném stavu je 0,1 l/kg. Bivalirudin se neváže na plazmatické proteiny (jiné než trombin) nebo na červené krvinky.

Biotransformace: Protože je bivalirudin peptid, předpokládá se, že se katabolizuje na aminokyseliny s jejich následnou recyklací v těle. Bivalirudin je metabolizován proteázami včetně trombinu. Hlavní metabolit, který je výsledkem štěpení vazby Arg₃-Pro₄ v N-terminální sekvenci trombinu, není aktivní z důvodu ztráty afinity k vazebnému místu katalytického účinku trombinu. Asi 20 % bivalirudinu se vyloučí močí v nezměněné formě.

Eliminace: Profil koncentrace v závislosti na čase po intravenózním podání je dobře popsán dvoukompartmentovým modelem. Eliminace probíhá podle procesu prvního řádu s terminálním poločasem 25 ± 12 minut u pacientů s normální funkcí ledvin. Odpovídající clearance je přibližně 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Jaterní nedostatečnost: Farmakokinetika bivalirudinu nebyla studována u pacientů s nedostatečností jater, ale neočekává se, že nebude změněna, protože bivalirudin není metabolizován jaterními enzymy, jako jsou izoenzymy cytochromu P-450.

Nedostatečnost ledvin: Systémová clearance bivalirudinu se snižuje s klesající glomerulární filtrací (GF). Clearance bivalirudinu je podobná u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů s lehkou poruchou ledvin. Clearance je snížena asi o 20 % u pacientů se středně závažnou nebo s těžkou poruchou ledvin a o 80 % u pacientů, u kterých je nutná dialýza (Tabulka 7).

Tabulka 7. Farmakokinetické parametry bivalirudinu u pacientů s normální a se sníženou funkcí ledvin

Funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace)	Clearance (ml/min/kg)	Poločas (minuty)
Normální funkce ledvin (≥90ml/min)	3,4	25
Lehká ledvinová porucha (60-89 ml/min)	3,4	22
Středně těžká ledvinová porucha (30-59 ml/min)	2,7	34
Těžká ledvinová porucha (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacienti závislí na dialyzační léčbě (mimo dialýzu)	1,0	3,5 hodin

U pacientů s ledvinovou nedostatečností by měly být během podávání přípravku Angiox sledovány parametry srážlivosti, jako je například aktivovaný koagulační čas (ACT).

Starší osoby: Farmakokinetika byla posuzována u starších pacientů v rámci farmakokinetické studie ledvin. Dávky pro tuto věkovou skupinu by se měly upravovat na základě funkcí ledvin, viz bod 4.2.

Pohlaví: Pohlaví nemá na farmakokinetiku bivalirudinu vliv.

Hmotnost: Bivalirudin se dává podle tělesné hmotnosti v mg/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka..

Toxicita na zvířatech při opakované nebo kontinuální expozici (1 den až 4 týdny při úrovni expozice až desetkrát vyšší než klinická koncentrace plazmy v rovnovážném stavu) byla omezena na vystupňované farmakologické účinky. Porovnání studií s jednorázovým a opakovaným podáváním ukázalo, že toxicita byla primárně spojená s dobou trvání expozice. Veškeré nežádoucí účinky, primární i sekundární, které byly výsledkem nadměrného farmakologického účinku, byly reverzibilní. Nežádoucí účinky, způsobené dlouhodobým fyziologickým stresem v důsledku nehomeostatického stavu koagulace, nebyly po krátkodobé expozici srovnatelné s dobou klinického používání zjištěny, a to ani při mnohem vyšších dávkách.

Bivalirudin je určen ke krátkodobému podávání, a proto nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém kancerogenním potenciálu bivalirudinu. Bivalirudin však nebyl mutagenní ani klastogenní ve standardních rozborech sledujících takovéto účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Následující léčivé přípravky by neměly být podávány ve stejné intravenózní infuzi jako bivalirudin, protože způsobují zakalení, tvorbu mikročástic nebo hrubých částic: altepláza, amiodaron HCl, amfotericin B, chlorpromazin HCl, diazepam, prochlorperazin- edisylát, retepláza, streptokináza a vankomycin HCl.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 - 8 °C.

Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok: Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Angiox je dodáván ve formě lyofilizovaného prášku v 10ml skleněných injekčních lahvičkách pro jednorázové použití (Typ 1) uzavřených butylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Angiox je k dispozici v balení po 2 a 10 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro přípravu

Při přípravě a podávání přípravku Angiox je třeba dodržovat zásady asepse. Přidejte 5 ml sterilní vody na injekce do jedné injekční lahvičky přípravku Angiox a jemně injekční lahvičkou otáčejte, dokud se všechnen prášek úplně nerozpustí a roztok není průzračný.

Z injekční lahvičky odeberte 5 ml rekonstituovaného roztoku a dále nařed'te 5 % roztoku glukózy na injekce nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekce tak, aby celkový objem takto připraveného roztoku byl 50 ml a výsledná koncentrace bivalirudinu byla 5 mg/ml.

Všechnen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituovaný/naředěný roztok je třeba prohlédnout a zjistit, zda neobsahuje částice a zda se nezměnila jeho barva. Roztoky obsahující částice nepoužívejte.

Rekonstituovaný/naředěný roztok je průzračný až mírně opalescentní, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VELKÁ BRITÁNIE

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/289/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.09.2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.06.09

Podrobné informace o tomto produktu jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) na adrese <http://www.emea.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

• **DALŠÍ PODMÍNKY**

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak je schváleno ve verzi 4 plánu řízení rizik (RMP – Risk Management Plan), uvedeného v modulu 1.8.2 žádosti o registraci přípravku, a jakékoliv další aktualizaci RMP schválené CHMP (Výbor pro humánní léčivé přípravky).

Jak je uvedeno v pokynu CHMP pro plán řízení rizik u humánních léčivých přípravků má být aktualizovaný RMP předkládán současně s další periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti – Periodic Safety Update Report (PSUR).

Kromě toho má být aktualizovaný RMP předložen:

- v případě získání nových informací, které mohou mít dopad na současnou specifikaci bezpečnosti, plán farmakovigilance nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- na žádost EMEA.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení po 2 injekčních lahvičkách).**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku bivalirudinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 250 mg bivalirudinu.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudinu.
Po naředění obsahuje 1 ml 5 mg bivalirudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, 2% roztok hydroxidu sodného.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku
2 Injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok. Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VELKÁ BRITÁNIE

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/289/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení po 10 injekčních lahvičkách).**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku bivalirudinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 250 mg bivalirudinu.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudinu.
Po naředění obsahuje 1 ml 5 mg bivalirudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, 2% roztok hydroxidu sodného

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok. Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky musí být zlikvidovány.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VELKÁ BRITÁNIE

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/289/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Angiox 250 mg – prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.
bivalirudinum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE
Angiox 250 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.
bivalirudinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat

- Ponechejte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Angiox a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Angiox používat
3. Jak se přípravek Angiox používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Angiox uchovávat.
6. Další informace

1. CO JE ANGIOX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Angiox obsahuje látku zvanou bivalirudin, což je antitrombotikum. Antitrombotika jsou léky, které zabraňují vytváření krevních sraženin (trombózy).

Angiox je určen pro pacienty, kteří :

- mají bolesti na hrudi při onemocnění srdce (akutní onemocnění věnčitých cév-ACS)
- podstupují chirurgickou léčbu ucpání cév (angioplastika a/nebo perkutánní koronární zákrok – PCI).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ANGIOX POUŽÍVAT

Nepoužívejte Angiox, pokud

- jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na bivalirudin nebo na kteroukoliv další složku přípravku Angiox,(viz část 6 a seznam látek) nebo hirudiny,
- pokud máte nebo jste v poslední době měl(a) krvácení do žaludku, střev, močového měchýře nebo jiných orgánů, například pokud jste zjistil(a) abnormální výskyt krve ve stolici nebo moči (s výjimkou menstruačního krvácení),
- pokud máte nebo jste měli problémy se srážlivostí krve nebo nízký počet krevních destiček,
- pokud máte závažnou hypertenzi (vysoký krevní tlak),
- pokud proděláváte infekci srdeční tkáně.
- pokud máte vážné problémy s ledvinami nebo potřebujete dialýzu.

Porad'te se s lékařem, pokud si nejste jistý(á).

Čemu je třeba věnovat pozornost při užívání přípravku Angiox

- pokud se u Vás objeví krvácení (pokud ano, bude podávání přípravku Angiox přerušeno). V průběhu léčby bude lékař sledovat, zda se u Vás nevyskytnou příznaky krvácení.
- pokud jste dříve užívali přípravky podobné přípravku Angiox (např. lepirudin).

- před podáním přípravku injekčně nebo infuzí Vás lékař seznámí s možnými příznaky a známky alergické reakce. Alergická reakce se objevuje vzácně (u 1 až 10 pacientů z 10 000)
- pokud podstupujete radiační léčbu cév, zásobujících srdce krví (léčba zvaná beta nebo gamma brachyterapie)
- přípravek není vhodný pro děti (mladší 18 let).

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu,
- pokud užíváte léky na ředění krve (antikoagulancia, např. warfarin), nebo léky zabraňující tvorbě krevních sraženin (antitrombotika),

Protože tyto léky mohou při současném podávání s přípravkem Angiox zvýšit riziko nežádoucích účinků, např. krvácení.

Těhotenství a kojení

Musíte svému lékaři sdělit:

- pokud jste těhotná, nebo si myslíte, že můžete být těhotná
- pokud plánujete být těhotná
- pokud kojíte

Užívání přípravku Angiox v těhotenství se nedoporučuje, pouze v mimořádných případech. Váš lékař posoudí, zda je pro Vás tento typ léčby vhodný, či nikoliv.

Pokud kojíte, lékař v tomto případě zváží, zda je pro Vás přípravek Angiox vhodný.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Účinky přípravku Angiox rychle odezní. Angiox je podáván pacientům pouze v nemocnici. Nemůže tedy ovlivnit Vaši schopnost řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů.

3. JAK SE ANGIOX POUŽÍVÁ

Na Vaši léčbu Angioxem bude dohlížet lékař. Podávané množství přípravku Angiox určí lékař a připraví přípravek k použití.

Angiox je podán do žíly nejprve injekcí, po níž následuje infúze (kapací infúze), nikdy ne do svalu. Angiox podává lékař, který má zkušenosti s péčí o pacienty s onemocněním srdce.

Dávka přípravku závisí na Vaší hmotnosti a způsobu Vaší léčby.

Dávkování

Pro pacienty s akutním onemocněním věnčitých cév (ACS) je doporučená startovací dávka:

- **0,1 mg/kg** hmotnosti jako injekce, a dále infúze (kapací infúze) v dávce **0,25 mg/kg** hmotnosti za hodinu.

Jestliže budete **poté** potřebovat perkutánní koronární zákrok (PCI), dávka bude zvýšena na:

- **0,5 mg/kg** hmotnosti jako injekce, a dále infúze (kapací infúze) v dávce **1,75 mg/kg** hmotnosti za hodinu
- Po ukončení zákroku může být infúze snížena opět na dávku **0,25 mg/kg** hmotnosti za hodinu.

V případě, že musíte podstoupit operaci s implantací bypassového štěpu koronární artérie, bude Vám podávání bivalirudinu přerušeno jednu hodinu před operací, nebo Vám bude podána další injekce v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti a poté infuze přípravku obsahující 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti za hodinu.

Pacienti, kteří jsou indikováni ihned k perkutánnímu koronárnímu zúroku(PCI), je doporučená dávka:

- **0,75 mg/kg** tělesné hmotnosti v injekci, následovaná infuzí (kapačkou) obsahující **1,75 mg/kg** tělesné hmotnosti za jednu hodinu. (Infuze může být podávána po dobu až 4 hodin).

Pokud máte mírnou poruchu funkce ledvin, bude možná třeba dávku přípravku Angiox snížit.

Lékař rozhodne o délce léčby.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Angiox, než mělo být podáno.

Léčba je vedena lékařem a to včetně rozhodnutí o tom, kdy podávání ukončit, a sledování, zda se u Vás neobjevují známky nežádoucích účinků přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Angiox nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou projevit s určitou četností, která je definována následovně:

- velmi časté: více než 1 pacient z 10 léčených
- časté: 1 až 10 pacientů z 10 léčených
- méně časté: 1 až 10 pacientů z 1 000 léčených
- vzácné: 1 až 10 pacientů z 10 000 léčených
- velmi vzácné: méně než u 1 pacienta z 10 000 léčených

Není známo: četnost nelze na základě dostupných údajů stanovit

Případné nežádoucí účinky budou pravděpodobně vyžadovat lékařskou péči.

Nejčastějším nežádoucím účinkem při použití přípravku Angiox je krvácení. To může být závažné a může, **velmi vzácně**, vést i k úmrtí. Ke krvácení může dojít zejména v případě, že je Angiox používán v kombinaci s jinými antikoagulantii nebo antitrombotickými přípravky (viz bod 2, „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“).

Jestliže zaznamenáte některý z následujících, potenciálně závažných, nežádoucích účinků :

- **jste li v nemocnici: oznamte to ihned svému lékaři nebo sestře.**
- **jste –li mimo nemocnici: dostavte se ihned na pohotovost nejbližší nemocnice.**
- **Krvácení- častý** nežádoucí účinek. Může způsobit komplikaci např. anémii (nízký počet krevních buněk) nebo hematom (modřina)
- **Alergické reakce**, například vyrážka, svědění po celém těle (svědivá vyrážka) nebo pocit stažení hrudníku. Vyskytuje se **méně často**.

- **Trombóza** (krevní sraženina) může vést k vážné komplikaci jako je srdeční infarkt. Vyskytuje se **méně často**.
- **Bolest, krvácení, vznik modřin v místě vpichu** (po PCI zákroku). Vyskytují se **vzácně**.

Jestliže zaznamenáte některý z následujících, (potenciálně méně závažných), nežádoucích účinků :

- **jste li v nemocnici: oznamte to ihned svému lékaři nebo sestře.**
- **jste –li mimo nemocnici: dostavte se ihned na pohotovost nejbližší nemocnice.**

Méně časté nežádoucí účinky:

- **závažně** zvýšená tvorba podlitin (může být způsobena nízkým počtem krevních destiček.To může bránit správnému srážení krve)
- bolesti hlavy
- změny krevního tlaku
- změny v rychlosti srdeční akce/tepu
- pocit na zvracení a/ nebo zvracení
- bolesti v zádech
- bolesti na hrudi
- zkrácené dýchání
- vyrážka,

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

5. JAK ANGIOX UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Angiox nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za EXP(zkratka používaná pro dobu použitelnosti).Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lyofilizovaný prášek: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Rekonstituovaný roztok: Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok: Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

Roztok je průzračný až mírně opalescentní, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Lékař zkontroluje roztok před použitím, a pokud bude mít změněnou barvu, nebo v něm budou přítomny částice, bude zlikvidován.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Angiox obsahuje

- Léčivou látkou je bivalirudin.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg bivalirudinu.
- Po rekonstituci obsahuje 1 ml 50 mg bivalirudinu.
- Po dalším naředění obsahuje 1 ml 5 mg bivalirudinu.
- Pomocné látky jsou mannitol a roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH).

Jak Angiox vypadá a co obsahuje toto balení

Angiox je bílý až nažedlý prášek ve skleněných injekčních lahvičkách.
Je k dispozici v baleních po 2 a 10 injekčních lahvičkách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VELKÁ BRITÁNIE

Výrobce

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Ελλάδα

Ferrer-Galenica A.E.
Αγγλέως 2
GR-104 37 Αθήνα
Τηλ: +30 210 5281700

España

Ferrer Farma, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
E- 08028 Barcelona
Tel.: +34 93 600 37 00

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Ferrer Azevedos, S.A.
Edifício Azevedos
Estrada Nacional 117-2
P-2614-503 Amadora
Tel.: +351 21 47 25 900

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Datum poslední revize textu: 06.2009

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské
lékové agentury (EMA) na adrese <http://www.emea.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
DŮVODY PRO DALŠÍ PRODLOUŽENÍ

DŮVODY PRO DALŠÍ PRODLOUŽENÍ

Na základě údajů, které byly získány poté, co bylo uděleno původní rozhodnutí o registraci, Výbor pro humánní léčivé přípravky CHMP dospěl k názoru, že poměr přínosu a rizika u přípravku Angiox zůstává pozitivní, z farmakovigilančních důvodů však doporučuje druhé prodloužení. Požadavek na další pětileté prodloužení vyplývá z omezeného počtu pacientů, kterým byl přípravek Angiox podáván z důvodu nedávno schválených indikací, které rozšířily používání přípravku Angiox na populaci ACS, u níž je potenciální riziko vyšší a na používání přípravku u akutnějších stavů. Také v souvislosti s možností dalšího rozšíření použití přípravku u pacientů se STEMI (bude-li schválena stávající posuzovaná žádost o změnu typu II) je možnost prospektivního zhodnocení poměru prospěšnosti a rizika bivalirudinu v rámci dalšího prodloužení považována za nezbytnou. Dalším argumentem je skutečnost, že po obdržení údajů ze studie HORIZONS-AMI (pivotní studie pro indikaci STEMI) byla identifikována další potenciální rizika, například trombóza stentu.

Proto Výbor CHMP na základě bezpečnostního profilu přípravku Angiox, který vyžaduje předkládání ročních periodických aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR), dospěl k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci musí za 5 let podat ještě jednu žádost o prodloužení.