

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel ANGIOX. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van ANGIOX te waarborgen (RMA gewijzigde versie 02/2015).

Angiox[®] (bivalirudine)

250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie.

Presentatie (slide deck):
training voor gezondheidszorgbeoefenaars



Bij patiënten die een Percutane Coronaire Interventie (PCI) ondergaan: ANGIOX moet worden toegediend als IV-bolusdosis, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie, zelfs als een korte PCI (interventie) is gepland

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer ANGIOX voor te schrijven en/of te gebruiken. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “bijsluiters”

Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities)

Deze informatie maakt deel uit van het Belgische risicobeheerplan, dat informatiemateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars. Deze bijkomende risicobeperkende activiteiten hebben als doel een veilig en doeltreffend gebruik van ANGIOX te waarborgen en moeten volgende belangrijke onderdelen bevatten :

De diapresentatie zal de volgende essentiële informatie bevatten:

- Goedgekeurde dosis bij patiënten die percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan: Het gelicentieerde en goedgekeurde doseringsregime van Angiox is een intraveneuze (i.v.) bolusinjectie van 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met 1,75 mg/kg/uur gedurende ten minste de duur van de PCI.
- Angiox moet als een bolusdosis worden toegediend, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland. Niet zonder verdunning gebruiken.

Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities) vervolg

- Voor patiënten die PCI ondergaan, MOET bivalirudine eerst worden toegediend als een intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door een infusie. Dit doseringsregime is nodig voor het bereiken en handhaven van de plasmaconcentratie die nodig is voor effectieve ischemische bescherming tijdens PCI. Op basis van de korte halfwaardetijd van bivalirudine (25 minuten), zal het niet initiëren van een infusie na de Angiox-bolus binnen minuten resulteren in een plasmaconcentratie onder het vereiste niveau.
- In de ImproveR-registratie werd bolusdosering (zonder eropvolgende infusie) opgemerkt in de klinische praktijk binnen de EU. Dit doseringspatroon werd in verband gebracht met verhoogde ischemische incidenten in het ziekenhuis (MACE). De veiligheid en werkzaamheid van een bolus zonder eropvolgende infusiedosis van ANGIOX zijn niet geëvalueerd en deze wordt niet aanbevolen, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.
- Angiox is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min) en bij dialyse-afhankelijke patiënten.
- Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (GFR 30-59 ml/ min) dient de infusiesnelheid te worden verlaagd tot 1,4 mg/kg/u. De bolusdosis blijft 0,75 mg/kg (of 0,5 mg/kg bij patiënten die doorgaan naar PCI na ontvangst van bivalirudine pre-kat-lab (UA/NSTEMI)).

Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities) vervolg

De doseringskaarten zullen de volgende essentiële informatie bevatten:

- Angiox moet als een bolusdosis worden toegediend, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.
- Gebruik bivalirudine niet zonder het eerst te verdunnen.
- Getabelleerde informatie met betrekking tot dosering per lichaamsgewicht van de patiënt.
- Angiox is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min) en bij dialyse-afhankelijke patiënten.
- Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (GFR 30-59 ml/min) dient de infusiesnelheid te worden verlaagd tot 1,4 mg/kg/u. De bolusdosis blijft 0,75 mg/kg; of 0,5 mg/kg bij patiënten die doorgaan naar PCI na ontvangst van bivalirudine pre-kat-lab (UA/NSTEMI).
- Beknopte informatie over instructies met betrekking tot bereiding en toediening.

Inhoud

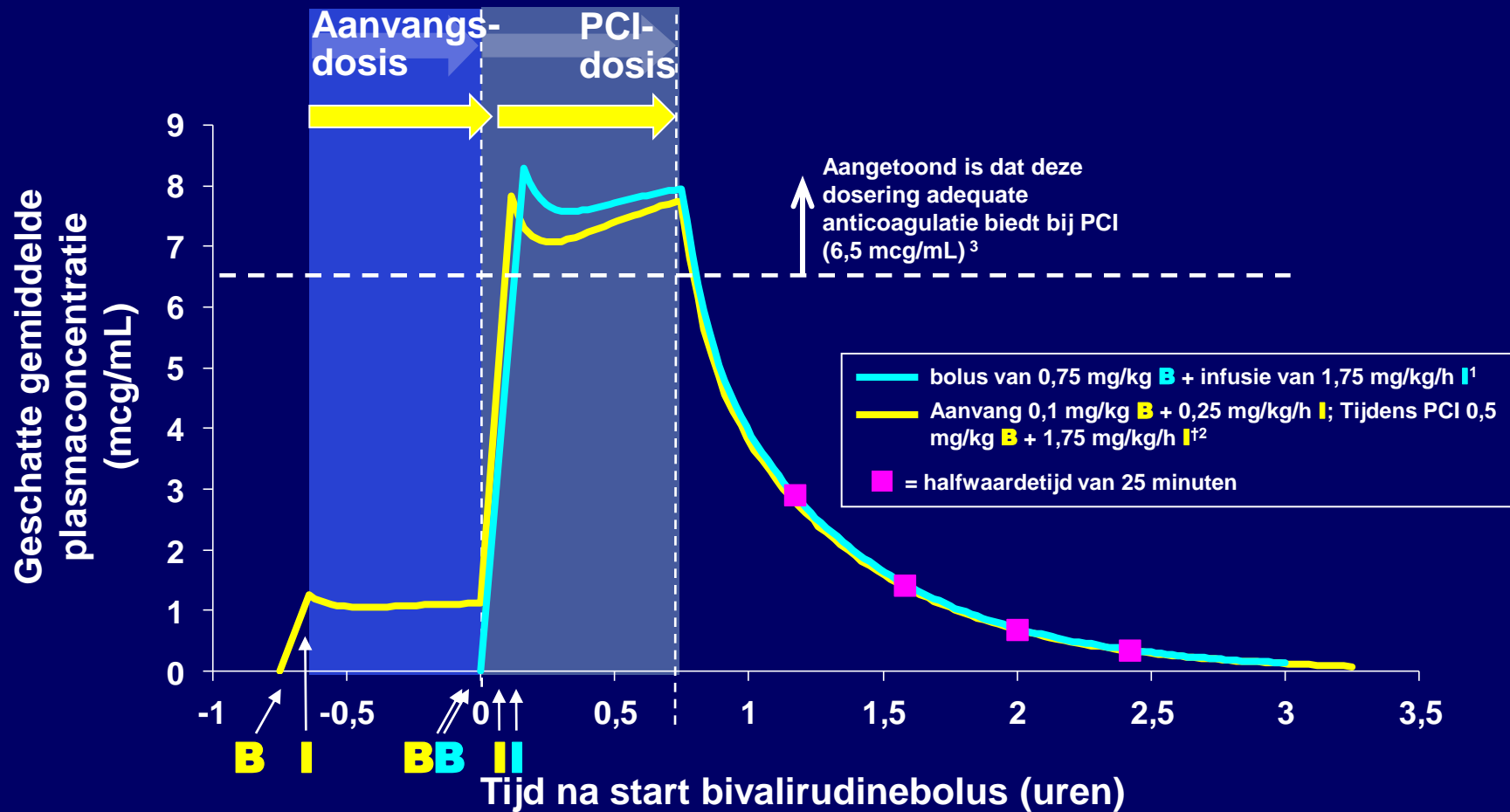
- Indicaties voor Angiox (bivalirudine)
- Farmacologie van Angiox
- Bereiding, dosering en toediening

Indicatie voor Angiox[®]

- **Angiox wordt voorgeschreven als een anticoagulans bij volwassen patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentelevatie (STEMI) die primaire PCI ondergaan.**
- **Angiox wordt tevens voorgeschreven voor de behandeling van volwassen patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie (UA/NSTEMI) gepland voor dringende of vervroegde interventie.**
- **Angiox dient met acetylsalicylzuur en clopidogrel toegediend te worden.**

Bivalirudine: voorspelbare farmacologie

- ACUITY-onderzoek: Bivalirudine-doseringsregime bij ACS: plasma concentraties model



† Dosis gebruikt in het ACUITY-onderzoek. De aanvangsdosis in het ACUITY-onderzoek is ontleend aan het TIMI 7-onderzoek en het TIMI 8-pilotonderzoek. De PCI-dosis is ontleend aan het fase-2 Topol-onderzoek met variërende doses en gevalideerd in de REPLACE-1- en REPLACE-2-onderzoeken.

¹Lincoff AM et al. *JAMA* 2003; 289: 853-863.

²Stone G et al. *Am Heart J.* 2004;148:764-75.

³Topol et al. *Circulation* 1993; 87:1622.

Toedieningsinstructies

ANGIOX is bedoeld voor gebruik als intraveneuze bolus, gevolgd door een intraveneuze infusie

Dit doseringsregime werd geëvalueerd in alle hoofdonderzoeken en is gebaseerd op de volgende eigenschappen van bivalirudine:

- de farmacologie van bivalirudine is voorspelbaar;
- Plasmaconcentraties die worden bereikt met de bolus van 0,75 mg/kg **plus** de infusie van 1,75 mg/kg/u zijn vereist voor adequate anticoagulatie;

en,

- de halfwaardetijd van bivalirudine is zeer kort (circa 25 minuten).¹

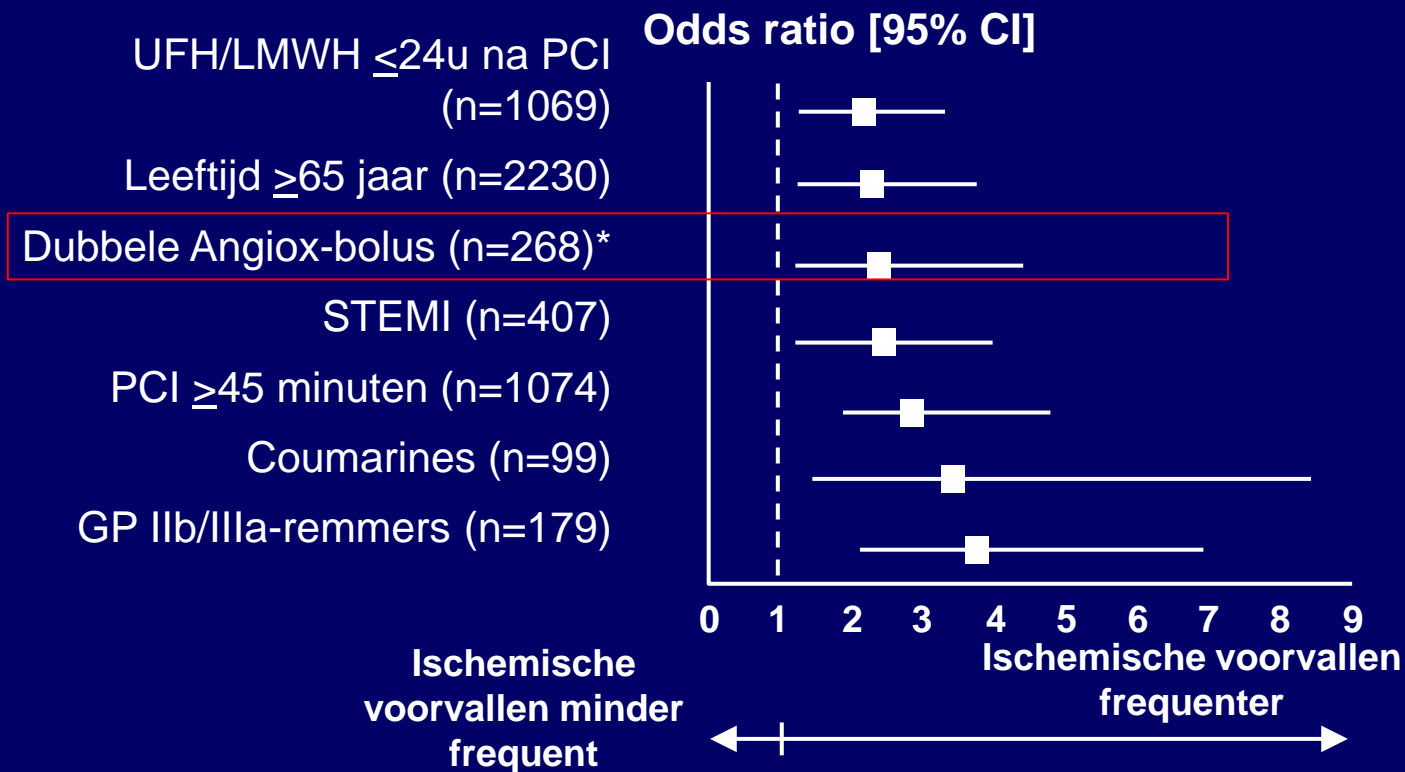
ANGIOX: noodzaak voor IV-bolus, direct gevolgd door IV-infusie

- **In het ImproveR-register zijn doseringen met alleen bolus (één of meer bolusdoseringen, zonder infusie) opgenomen vanuit de klinische praktijk in de EU.¹**
- **Bolus alleen als dosering wo/erd geassocieerd met verhoogde ischemische voorvallen in het ziekenhuis (ernstige ongewenste cardiale voorvallen, MACE)**
- **De infusiedosis dient onmiddellijk na toediening van de bolusdosis te worden geïnitieerd, waardoor toediening aan de patiënt voorafgaand aan de procedure zeker wordt gesteld, en voor de duur van de procedure ononderbroken te worden voortgezet.**
- **De veiligheid en werkzaamheid van een bolus zonder eropvolgende infusiedosis van ANGIOX zijn niet geëvalueerd en deze wordt niet aanbevolen, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.**

ImproveR-register¹

Een observatie-onderzoek van Angiox-gebruik bij patiënten die een PCI ondergaan.

- 26,3% van de patiënten kreeg een enkele bolusdosis – niet gevolgd door infusie
- 7,1% van de patiënten kreeg een dubbele bolusdosis – niet gevolgd door infusie
- **Dosering met alleen bolus werd in verband gebracht met ischemische voorvallen tijdens het ziekenhuisverblijf (MACE)**



Toedieningsinstructies¹

PCI, inclusief primaire PCI

- **ANGIOX dient met acetylsalicylzuur en clopidogrel toegediend te worden gebruikt.**
- **De aanbevolen dosering van Angiox bij patiënten die PCI ondergaan, is een intraveneuze bolus van 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met een snelheid van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur gedurende op zijn minst de duur van de interventie.**
- **De infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur mag tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven indien klinisch noodzakelijk en vervolgens met een verlaagde infusiedosering van 0,25 mg/kg/uur gedurende 4-12 uur worden voortgezet, indien klinisch noodzakelijk.**

Raadpleeg de Angiox-doseringskaart voor aanvullende doseringsinformatie.

Toedieningsinstructies¹

Behandeling van Acute Coronaire Syndromen (UA/NSTEMI)

- **ANGIOX dient met acetylsalicylzuur en clopidogrel toegediend te worden gebruikt.**
- **De aanbevolen startdosering van Angiox bij patiënten met een ACS is een intraveneuze bolus van 0,1 mg/kg gevolgd door een infuus van 0,25 mg/kg/uur.**
- **Patiënten die medisch zullen worden behandeld, mogen het infuus van 0,25 mg/kg/uur voortzetten tot maximum 72 uur.**
- **Als een PCI wordt uitgevoerd, moet een extra bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine worden toegediend vóór de ingreep en moet het infuus gedurende de ingreep worden verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur.**
- **Na een PCI kan de lagere infuussnelheid van 0,25 mg/kg/uur gedurende 4 tot 12 uur worden hervat indien klinisch nodig.**

Raadpleeg de Angiox-doseringskaart voor aanvullende doseringsinformatie.

Toedieningsinstructies¹

Behandeling van Acute Coronaire Syndromen (ACS), vervolg

- Bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) zonder pomp ondergaan, moet het intraveneuze (IV) infuus met bivalirudine worden voortgezet tot het moment van de ingreep.
- Net voor de ingreep moet een bolus van 0,5 mg/kg worden toegediend, gevolgd door een infuus van 1,75 mg/kg/uur gedurende de ingreep.
- Bij patiënten die een CABG-ingreep met pomp ondergaan, moet het IV infuus met bivalirudine worden voortgezet tot 1 uur voor de ingreep. Daarna moet het infuus worden stopgezet en moet de patiënt met ongefractioneerde heparine (UFH) worden behandeld.

Raadpleeg de Angiox-doseringskaart voor aanvullende doseringsinformatie.

Toedieningsinstructies¹

Overige aandachtspunten

- Er is geen dosisaanpassing nodig als de nierfunctie normaal is.
- Bij nierinsufficiëntie moet de infusiedosis/-snelheid worden aangepast.
- Verhoogde oplettendheid vanwege hoog risico op bloeding dient betracht te worden bij ouderen ten gevolge van de leeftijdgerelateerde afname van de nierfunctie.
- Na PCI moeten de patiënten van dichtbij geobserveerd worden voor symptomen van hartinfarct
- Een verhoging in de geactiveerde stollingstijd (ACT) kan worden gebruikt als een indicatie dat een patiënt bivalirudine heeft ontvangen.
- De ACT-waarden 5 minuten na een bolus van bivalirudine bedragen gemiddeld 365 +/- 100 seconden. (Indien de 5-minuten ACT-waarde lager is dan 225 seconden, dient een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg toegediend te worden).
- Zodra de ACT-waarde hoger is dan 225 seconden, is geen verdere opvolging noodzakelijk indien de 1,75 mg/kg/u infusie dosis juist werd toegediend.

Raadpleeg de Angiox-doseringskaart voor aanvullende doseringsinformatie.

ANGIOX en NIERFALEN¹

- **ANGIOX is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR<30ml/min) en bij dialyseafhankelijke patiënten.**
- **Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie hoeft de ACS-dosering (bolus 0,1 mg/kg /infuus 0,25 mg/kg/uur) niet te worden aangepast.**
- **Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR 30-59 ml/min) die een PCI moeten ondergaan (en al dan niet worden behandeld met bivalirudine voor een ACS), moet de infuussnelheid verlaagd worden tot 1,4 mg/kg/uur. De bolusdosis, volgens de dosering beschreven hierboven onder ACS of PCI, dient niet gewijzigd te worden.**
- **Patiënten met een nierfunctiestoornis dienen zorgvuldig te worden gemonitord op klinische verschijnselen van bloeding tijdens PCI, daar klaring van bivalirudine bij deze patiënten is verminderd.**
- **Indien de 5-minuten ACT-waarde lager is dan 225 seconden, dient een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg toegediend te worden. De ACT dient 5 minuten na toediening van deze tweede bolusdosis opnieuw te worden gecontroleerd.**
- **Opmerking:
Wanneer onvoldoende ACT-verhoging wordt waargenomen, dient de mogelijkheid van een medicatiefout te worden overwogen, bijvoorbeeld inadequaate mengen van Angiox of falen van intraveneuze apparatuur.**

ANGIOX: Bereidings- en toedieningsinstructies¹

ANGIOX is bedoeld voor intraveneuze injectie en infusie na reconstitutie en verdunning.

1. RECONSTITUTIE (tot 50 mg bivalirudine/1ml oplossing)

- **VOEG** 5 ml steriel water voor injecties **TOE** aan de ANGIOX-flacon van 250 mg
- **SCHUD zachtjes** (ZWENK voorzichtig om schuimvorming te voorkomen) de flacon totdat al het materiaal is opgelost en de oplossing helder is. Dit kan 2-3 minuten duren.

2. VERDUNNING (tot 5 mg bivalirudine/1ml oplossing)

- Neem (**TREK OP**) **5 ml gereconstitueerde oplossing** uit de ANGIOX-flacon.
- **VERDUN** dit verder in een totaal volume van 50 ml glucoseoplossing voor injectie van 5% OF natriumchlorideoplossing van 0,9% (9 mg/ml) voor injectie.
- Oplossingen die partikels (deeltjes) bevatten, mogen niet worden gebruikt.
- Na verdunning bevat 1 ml oplossing uiteindelijk 5 mg bivalirudine.

3. TOEDIENING

- **TREK** de bolusdosis en/of infusiedosis **OP** uit de verdunde IV-zak en gebruik de op lichaamsgewicht gebaseerde dosering (**GEBRUIK HET DOSERINGSSHEMA uit de doseringskaart**)
 - Al het ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

ANGIOX gereconstitueerde/ verdunde oplossing: visueel inspecteren

- **SCHUD** zachtjes (ZWENK voorzichtig om schuimvorming te voorkomen) de ANGIOX-flacon – zorg ervoor dat al het materiaal is opgelost. Dit kan enkele minuten duren.
- Controleer visueel de flacon op partikels (deeltjes) en verkleuring.
 - ANGIOX-flacons met zichtbare partikels mogen NIET worden gebruikt.
 - De gereconstitueerde/verdunde oplossing zal een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot enigszins lichtgele oplossing zijn



Voor reconstitutie



*Na toevoeging
verdunner*



Volledig opgelost

- Let erop dat de **5 ml** (alle vloeistof) uit de **gereconstitueerde ANGIOX-flacon** wordt opgetrokken.
- Na toevoeging van de **5 ml gereconstitueerde ANGIOX**: **SCHUD** de IV-infusiezak om een adequate menging te waarborgen
- Om de juiste toediening van bivalirudine zeker te stellen, moet het volledig opgeloste, gereconstitueerde en verdunde product goed gemengd worden vóór toediening

ANGIOX toediening

Aseptische procedures dienen gebruikt te worden voor de bereiding en de toediening van Angiox.

STAP 1:

- **TREK de bolusdosis OP uit de IV-infusiezak**
- **Kies een injectiespuit met een volume dat toereikend is om de bolus in één keer toe te dienen (uitgaande van op lichaamsgewicht gebaseerde doseringskaart).**

STAP 2:

- **Dien de bolus toe via de IV-poort het dichtst bij de plek waar de katheter is aangebracht.**
- **De bolusdosis dient met een snelle duw intraveneus toegediend te worden om zeker te stellen dat de volledige bolus de patiënt vóór aanvang van de procedure bereikt.**
- **Let erop dat de volledige bolus de patiënt snel bereikt.**

STAP 3:

- **Bereid de IV-infusiezak voor en hang hem op.**

STAP 4:

- **Om continuïteit van geneesmiddelinfusie na toediening van de bolus zeker te stellen, dienen intraveneuze infusielijnen voorgevuld te worden met bivalirudine.**
- **Stel op een infusiepomp de infusiedosis in op basis van het gewicht van de patiënt.**
- **De infusiedosis dient onmiddellijk na toediening van de bolusdosis te worden geïnitieerd, waardoor toediening aan de patiënt voorafgaand aan de procedure zeker wordt gesteld, en voor de duur van de procedure ononderbroken te worden voortgezet.**

ANGIOX: Gevallen van onverenigbaarheid in dezelfde IV-lijn¹

- Er zijn geen gevallen geconstateerd van onverenigbaarheid met glazen flacons of zakken van polyvinylchloride en toedieningssets.
- **ANGIOX is getest met 98 geneesmiddelen, waarbij onverenigbaarheid is gebleken met de in onderstaande tabel vermelde geneesmiddelen.**^{2,3}
- **Onverenigbaarheid kan leiden tot nevelvorming, vorming van micropartikels, of macroscopische precipitatie.**²

Alteplase	Chloorpromazine HCl	Reteplase
Amiodarone HCl	Diazepam	Streptokinase
Amfotericine B	Prochloorperazine edisylaat	Vancomycine HCl

1. ANGIOX Samenvatting van de productkenmerken. The Medicines Company; UK Ltd. 06/2014

2. Trissel LA et al. *Int J Pharm Compd.* 2002;6:311-315.

3. Hartman CA et al. *Am J HealthSyst Pharm.* 2004;61:1774, 1776.

ANGIOX: Gevallen van onverenigbaarheid in dezelfde IV-lijn¹

- De 6 geneesmiddelen in onderstaande tabel vertonen onverenigbaarheid met bivalirudine, afhankelijk van dosisconcentratie.^{2,3}

Geneesmiddelen met dosis- concentratie incompatibiliteit	Compatibele concentraties	Incompatibele concentraties
Dobutamine HCl	4 mg/mL	12,5 mg/mL
Famotidine	2 mg/mL	10 mg/mL
Haloperidollactaat	0,2 mg/mL	5 mg/mL
Labetalol HCl	2 mg/mL	5 mg/mL
Lorazepam	0,5 mg/mL	2 mg/mL
Promethazine HCl	2 mg/mL	25 mg/mL

1. ANGIOX Samenvatting van de productkenmerken. The Medicines Company; UK Ltd. 06/2014

2. Trissel LA et al. *Int J Pharm Compd.* 2002;6:311-315.

3. Hartman CA et al. *Am J HealthSyst Pharm.* 2004;61:1774, 1776.

Stabiliteit van ANGIOX¹

- **Gelyofiliseerd poeder**
 - 4 jaar
 - **Bewaren beneden 25°C**
- **Gereconstitueerde oplossing**
 - Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond tot 24 uur bij 2 - 8°C
 - **Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren**
- **Verdunde oplossing**
 - Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond tot 24 uur bij 25°C.
 - **Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren**
- Vanuit microbiologisch standpunt, moet het product onmiddellijk gebruikt worden.
- Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker vóór gebruik verantwoordelijk voor de in-use bewaringstijden en -condities en die normaal gezien niet langer dan 24 uur bij 2 - 8 °C bedragen, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde, aseptische condities.

Overstappen van heparine op ANGIOX¹

Voor patiënten bij wie voorafgaand aan de PCI een intraveneuze behandeling met **ongefractioneerde heparine (UFH)** is gestart.

ANGIOX mag worden gestart **30 minuten** na stopzetting van intraveneus (IV) toegediende ongefractioneerde heparine (UFH).

Voor patiënten bij wie voorafgaand aan de PCI een **laagmoleculaire heparine (LMWH)**-subcutane behandeling is gestart.

ANGIOX mag worden gestart **8 uur** na stopzetting van subcutaan toegediende laagmoleculaire heparine (LMWH)

Contact met The Medicines Company

Tel: + 32 (0) 80081522 ; +32 (2) 700 67 52

Email: medical.information@themedco.com

- **Telefonische beschikbaarheid, 24 uur per dag, 7 dagen per week**
- **Inwinning van medische informatie**
- **Melding van een klacht over het product**
- **Melding van alle veiligheidsinformatie, waaronder bijwerkingen**

Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer ANGIOX voor te schrijven en/of te gebruiken.

De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “bijsluiters”

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van ANGIOX te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (BCGH) van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en drie maal per jaar via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres FAGG – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be