

Za bolesnike s akutnim koronarnim sindromom (ACS) koji primaju lijekove za svoje stanje preporučena početna doza je:

- 0,1 mg/kg tjelesne težine kao injekcija u venu, nakon čega slijedi infuzija (drip) u venu od 0,25 mg/kg tjelesne težine na sat, u trajanju do 72 sata.

Ako **nakon toga** idete na perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), doza će biti povećana na:

- 0,5 mg/kg tjelesne težine kao injekcija u venu, nakon čega slijedi infuzija (drip) u venu od 1,75 mg/kg tjelesne težine na sat tijekom trajanja PCI.
- Po završetku ove terapije, brzinu infuzije se može vratiti na **0,25 mg/kg** tjelesne težine na sat tijekom dodatnih 4 do 12 sati.

Ako trebate ići na operaciju premoštenja koronarnih arterija, liječenje bivalirudinom bit će prekinuto jedan sat prije operacije ili će Vam biti dana injekcija dodatne doze od 0,5 mg/kg tjelesne težine nakon čega će uslijediti infuzija brzinom od 1,75 mg/kg tjelesne težine na sat tijekom trajanja operacije.

Za bolesnike koji počinju liječenje s perkutanom intervencijom (PCI) preporučena doza je:

- **0,75 mg/kg** tjelesne težine kao injekcija u venu, nakon čega odmah slijedi infuzija (drip) u venu od **1,75 mg/kg** tjelesne težine na sat barem tijekom trajanja PCI-ja. Infuzija u venu se može nastaviti tom dozom do 4 sata nakon PCI-ja i u bolesnika sa STEMI-jem (u onih s teškim oblikom srčanog udara) treba nastaviti tom dozom do 4 sata. Nakon infuzije može uslijediti infuzija nižom dozom od 0,25 mg/kg tjelesne težine tijekom dodatnih 4 do 12 sati.

Ako imate probleme s bubrezima, doza Angioxa bi trebala biti smanjena.

Kod starijih osoba možda će biti potrebno smanjiti dozu ako je njihova bubrežna funkcija oslabljena.

Liječnik će odlučiti koliko dugo trebate biti liječeni.

Angiox je namijenjen za injekciju, nakon čega slijedi infuzija (drip) u venu (nikada u mišić). Primjenjuje ga i nadzire liječnik iskusan u liječenju bolesnika s bolestima srca.

Ako primite više ovog lijeka nego što ste trebali

Vaš liječnik odlučit će kako Vas liječiti, uključujući prestanak davanja lijeka i nadziranje znakova negativnih učinka.

Obratite se liječniku ako imate više pitanja o uporabi ovog lijeka.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako dobijete bilo koju od sljedećih, potencijalno ozbiljnih, nuspojava:

- **dok ste u bolnici: odmah recite liječniku ili medicinskoj sestri –**
- **nakon što napustite bolnicu: obratite se izravno svom liječniku ili otidite do odjela Hitne službe u Vama najbližoj bolnici -**

Najčešća, (može zahvatiti do 1 na 10 osoba) **ozbiljna nuspojava u liječenju Angioxom je veliko krvarenje koje se može javiti na bilo kojem mjestu u tijelu** (primjerice u želucu, probavnom sustavu (uključujući povraćanje krvi ili izlučivanje krvi sa stolicom), trbuhu, plućima, preponama,

mjehuru, srcu, oku, uhu, nosu ili mozgu).. To može u **rijetkim** slučajevima, rezultirati moždanim udarom ili biti smrtonosno. Oticanje ili bol u preponama ili u ruci, leđima, nastanak modrica, glavobolja, iskašljavanje krvi, ružičasti ili crveni urin, znojenje, osjećaj nesvjestice ili mučnine ili vrtoglavice zbog niskog tlaka krvi mogu biti znaci unutarnjeg krvarenja. Vjerojatnije je da će se krvarenje pojaviti kada je Angiox primijenjen u kombinaciji s drugim antikoagulansima ili antitrombotskim lijekovima (pogledajte dio 2 „Uzimanje drugih lijekova“).

- Krvarenje i nastanak modrica na mjestu uboda (nakon PCI zahvata) može biti bolno. To može, u rijetkim situacijama, iziskivati kirurški zahvat kako bi se popravile krvne žile u preponama (fistula, pseudoaneurizma) (mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba). Manje često (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba) broj trombocita može biti nizak što može pogoršati krvarenje. Krvarenje iz desni (manje često, može zahvatiti do 1 na 100 osoba) obično nije ozbiljno.
- Alergijske reakcije su manje česte (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba) i obično nisu ozbiljne, ali mogu pod određenim okolnostima postati teške, a u rijetkim slučajevima i fatalne zbog niskog krvnog tlaka (šok). Mogu započeti ograničenim simptomima kao što je osip, svrbež, crvenilo kože ili male krvčice na koži. Povremeno reakcije mogu biti teže i uključuju svrbež u grlu, stezanje u grlu, oticanje očiju, lica, jezika ili usana, visokofrekventni zviždeći zvuk pri udisanju (stridor), otežano disanje ili izdisanje (piskanje).
- Tromboza (krvni ugrušak) je manje česta nuspojava (može zahvatiti do 1 na 100 osoba) koja može uzrokovati ozbiljne ili smrtonosne komplikacije, kao što je srčani udar. Tromboza uključuje trombozu koronarnih arterija (krvni ugrušak u srčanim arterijama ili unutar stenta što se osjeća kao srčani udar koji također može biti smrtonosan) i/ili trombozu u kateteru, a obje se javljaju rijetko (mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba).

Ako dobijete bilo koju od sljedećih, (potencijalno manje ozbiljnih), nuspojava:

- **dok ste u bolnici: obavijestite liječnika ili medicinsku sestru -**
- **nakon što ste napustili bolnicu: prvo potražite savjet od svog liječnika. Ako ne možete doći do svog liječnika odmah otidite do odjela hitne pomoći u najbližu bolnicu -**

Vrlo česte nuspojave (mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba):

- manje krvarenje

Česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba):

- anemija (nizak broj krvnih stanica)
- hematoma (nastanak modrica)

Manje česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- mučnina i/ili povraćanje

Rijetke nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba):

- povišeni rezultati INR testa (rezultati varfarina u krvi) (vidjeti dio 2, Drugi lijekovi i Angiox)
- angina ili bol u prsima
- usporeni otkucaji srca
- ubrzani otkucaji srca
- nedostatak zraka
- ozljeda reperfuzije (izostanak ili usporeni ponovni protok krvi): oštećeni protok krvi u srčanim arterijama nakon njihovog ponovnog otvaranja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V.

Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. KAKO ČUVATI ANGIOX

Budući da je Angiox isključivo bolnički lijek, čuvanje lijeka Angiox odgovornost je zdravstvenih djelatnika.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP/“Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Liofilizirani (osušen smrzavanjem) prašak: Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Pripremljena otopina: Čuvati u hladnjaku (2 – 8 °C). Ne zamrzavati.

Razrijeđena otopina: Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.

Otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta.

Liječnik će provjeriti otopinu i baciti je ako sadrži čestice ili je promijenila boju.

6. SADRŽAJ PAKIRANJA I DRUGE INFORMACIJE

Što Angiox sadrži

- Djelatna tvar je bivalirudin.
- Jedna bočica sadrži 250 mg bivalirudina.
- Nakon pripreme otopine (dodavanje 5 ml vode za injekcije bočici kako bi se otopio prašak), 1ml sadrži 50 mg bivalirudina.
- Nakon razrjeđivanja (miješanje 5 ml pripremljene otopine u vrećicu s infuzijom [ukupnog volumena 50 ml] otopine glukoze ili natrijeva klorida) 1ml sadrži 5 mg bivalirudina.

Drugi sastojci su manitol i natrijev hidroksid 2% (za podešavanje pH)

Kako Angiox izgleda i sadržaj pakiranja

Angiox je prašak za koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju (prašak za koncentrat)

Angiox je bijeli do gotovo bijeli prašak u staklenoj bočici.

Angiox je dostupan u kutijama koje sadrže 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
UJEDINJENO KRALJEVSTVO

Proizvođač

Hälsa Pharma GmbH

Nikolaus Dürkopp-Str. 4A
33602 Bielefeld
NJEMAČKA

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +32 (0) 80081522
ou/oder +32 (0) 27006752
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: 00800 1103246
или +359(0) 24916041
e-mail: medical.information@themedco.com

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +420 800050070
nebo +420 239018449
E-mail: medical.information@themedco.com

Danmark

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: +45 80251618
eller +45 43314966
E-mail : medical.information@themedco.com

Deutschland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +49 (0) 8007238819
oder +49 (0) 69299571318
E-Mail : medical.information@themedco.com

Eesti

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : +372 8000044560
või +372 8801076
E-mail: medical.information@themedco.com

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd
Tel. Nr.: +370 880031794
arba +370 852140678
El. paštas: medical.information@themedco.com

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +352 80028211
ou/oder +352 24871691
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : +36 (0) 680986235
vagy +36 (0) 617777410
E-mail : medical.information@themedco.com

Malta

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +356 80062399
jew +356 27780987
Email : medical.information@themedco.com

Nederland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +31 (0) 8003712001
of +31 (0) 707709201
Email : medical.information@themedco.com

Norge

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: +47 80056935
eller +47 22310956
E-post: medical.information@themedco.com

Österreich

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +43 (0) 800070265
oder +43 (0) 1206092417
E-Mail : medical.information@themedco.com

Polska

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +48 800702695
lub +48 223060790
E-mail: medical.information@themedco.com

France

The Medicines Company France SAS
Tél : +33 (0)805542540
ou + 33 (0)1 41 29 75 75
ou + 33 (0)1 57 32 92 42
Email : medical.information@themedco.com

Hrvatska

The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
ili +41 44 828 1084
Email: medical.information@themedco.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +353 1800812065
or +353 (0)19075583
Email : medical.information@themedco.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd
Sími : +354 8007260
eða +41 44 828 1084
Netfang : medical.information@themedco.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd
Tel: +39 800979546
o +39 (0)291294790
Email: medical.information@themedco.com

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ: Τηλ:
+357-22677710

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tāl. +371 80004842
vai +371 67859709
E-pasts: medical.information@themedco.com

Portugal

Ferrer Portugal, S.A.
Tel.: +351 21 444 96 00

România

The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
sau +41 44 828 1084
E-mail : medical.information@themedco.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +386 (0) 80080631
ali +386 (0) 18888602
E-pošta: medical.information@themedco.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +421 (0) 268622610
alebo +421 (0) 268622610
Email : medical.information@themedco.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. +358 (0) 800774218
tai +358 (0) 972519943
S-posti: medical.information@themedco.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd
Tfn : +46 (0) 20100527
eller +46 (0) 859366368
E-post : medical.information@themedco.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +44 (0)800 587 4149
or +44 (0)203 684 6344
Email : medical.information@themedco.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Za potpune informacije o propisivanju, zdravstveni djelatnici trebaju proučiti Sažetak opisa svojstava lijeka.

Angiox je indiciran kao antikoagulans u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), uključujući i bolesnike s infarktom miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) koji se podvrgavaju primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji.

Angiox je također indiciran za liječenje bolesnika s nestabilnom anginom (UA)/infarktom miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI) kod kojih se planira hitna ili rana intervencija.

Angiox treba primijeniti s acetilsalicilatnom kiselinom i klopidogrelom.

Upute za pripremu

Za pripremu i primjenu Angioxa moraju se upotrijebiti aseptički postupci.

Dodajte 5 ml sterilne vode za injekcije u jednu bočicu Angioxa i nježno je vrtite dok se potpuno ne otopi i otopina postane bistra.

Zatim izvucite 5 ml otopine iz bočice te je dodatno razrijedite u ukupnom volumenu od 50 ml 5%-tne otopine glukoze za injekcije ili 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekcije da se dobije konačna koncentracija bivalirudina od 5 mg/ml.

Rekonstituiranu/razrijeđenu otopinu mora se vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopine koje sadrže čestice ne smiju se upotrijebiti.

Rekonstituirana/razrijeđena otopina bit će bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Inkompatibilnosti

Sljedeći lijekovi ne smiju se davati u istoj intravenskoj liniji s bivalirudinom jer uzrokuju zamućenje, formiranje mikročestica ili grubo taloženje: alteplaza, amiodaronklorid, amfotericin B, klorpromazin klorid (HCl), diazepam, proklorperazinedisilat, reteplaza, streptokinaza i vankomicinklorid.

Sljedećih šest lijekova pokazuje inkompatibilnost ovisnu o koncentraciji doze s bivalirudinom. Pogledajte dio 6.2 za sažetak kompatibilnih i inkompatibilnih koncentracija ovih tvari. Lijekovi koji su inkompatibilni s bivalirudinom kod viših koncentracija su: dobutaminklorid, famotidin, haloperidol laktat, labetaloklorid, lorazepam i prometazinklorid.

Kontraindikacije

Angiox je kontraindiciran u bolesnika sa:

- poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na hirudin
- aktivnim krvarenjem ili povećanom opasnosti od krvarenja zbog hemostatskih poremećaja i/ili trajnih poremećaja koagulacije.
- teškom nekontroliranom hipertenzijom
- subakutnim bakterijskim endokarditisom
- teškim oštećenjem bubrega (GFR<30 ml/min) i u bolesnika ovisnih o dijalizi.
(vidjeti dio 4.3 Sažetka opisa svojstava lijeka)

Doziranje

Bolesnici koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), uključujući bolesnike s infarktom miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) podvrgnute primarnom PCI-ju

Preporučena doza bivalirudina za bolesnike podvrgnute PCI-ju je intravenski bolus od 0,75 mg/kg tjelesne težine, nakon čega odmah slijedi intravenska infuzija brzinom od 1,75 mg/kg tjelesne težine/sat, barem tijekom trajanja postupka. Infuzija od 1,75 mg/kg tjelesne težine/satu može biti nastavljena do 4 sata nakon PCI-ja i smanjenom dozom od 0,25 mg/kg tjelesne težine/sat tijekom dodatnih 4 – 12 sati, ako je to klinički potrebno. U bolesnika sa STEMI-jem infuziju od 1,75 mg/kg tjelesne težine/sat treba nastaviti do 4 sata nakon PCI-ja i smanjenom dozom infuzije od 0,25 mg/kg/sat tijekom dodatnih 4-12 sati, ako je to klinički potrebno (vidjeti dio 4.4).

Nakon primarnog PCI-ja, bolesnike treba pažljivo motriti radi znakova i simptoma koji ukazuju na ishemiju miokarda.

Bolesnici s nestabilnom anginom/infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI)

Preporučena početna doza bivalirudina za medikamentozno liječene bolesnike s akutnim koronarnim sindromom (ACS-om) je intravenski bolus od 0,1 mg/kg nakon čega slijedi infuzija od 0,25 mg/kg/sat. U bolesnika koji su medikamentozno liječeni može se nastaviti s infuzijom od 0,25 mg/kg/sat do 72 sata.

Ako medikamentozno liječen bolesnik ide na PCI, prije postupka treba primijeniti dodatni bolus od 0,5 mg/kg bivalirudina, a infuziju treba povećati na 1,75 mg/kg/sat tijekom trajanja postupka.

Nakon PCI-ja, može se nastaviti smanjenom dozom infuzije od 0,25 mg/kg/sat tijekom 4-12 sati, prema kliničkim potrebama.

Kod bolesnika koji idu na operaciju ugradnje srčanih prenosnica (*coronary artery bypass graft*, CABG) bez ekstrakorporalne cirkulacije («off pump»), treba nastaviti s intravenskom infuzijom bivalirudina do vremena operacije. Neposredno prije operacije treba primijeniti bolus dozu od 0,5 mg/kg, nakon čega slijedi intravenska infuzija od 1,75 mg/kg/sat tijekom operacije.

Kod bolesnika koji idu na operaciju ugradnje srčanih prenosnica (CABG) s ekstrakorporalnom cirkulacijom («on-pump»), treba nastaviti s intravenskom infuzijom bivalirudina do jednog sata prije operacije, nakon čega infuziju treba prekinuti i bolesnika liječiti nefrakcioniranim heparinom (*unfractionated heparin*, UFH).

Da bi se osigurala odgovarajuća primjena bivalirudina, potpuno otopljeni, rekonstituirani i razrijeđeni lijek treba temeljito promiješati prije primjene (vidjeti dio 6.6), a bolus (dozu) treba dati brzom intravenskom injekcijom kako bi se osiguralo da cijeli bolus dosegne ciljna tkiva bolesnika prije početka postupka.

Liniju za intravensku infuziju treba prethodno napuniti bivaluridinom kako bi se osigurao kontinuitet infuzije lijeka nakon primjene bolusa.

S infuzijom doze treba započeti neposredno nakon primjene bolus doze, vodeći računa da se lijek isporuči bolesniku prije postupka te da isporuka lijeka bude neprekinuta tijekom trajanja postupka. Sigurnost i djelotvornost bolus doze lijeka bivalirudina bez naknadne infuzije nije procijenjena te se ne preporučuje čak ni u slučaju planiranog PCI postupka.

Porast u aktiviranom vremenu zgrušavanja (ACT, engl. activated clotting time) može se upotrijebiti kao pokazatelj da je bolesnik primio bivalirudin.

Insuficijencija bubrega

Angiox je kontraindiciran u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR <30 ml/min), kao i u bolesnika koji ovise o dijalizi (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom ne treba prilagoditi dozu za ACS (bolus 0,1 mg/kg/infuzija 0,25 mg/kg/sat).

Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR 30-59 ml/min) podvrgnuti PCI-ju (bez obzira jesu li liječeni bivalirudinom za ACS ili ne) trebaju dobiti infuziju niže brzine i to od 1,4 mg/kg/sat. Bolus dozu ne treba mijenjati od doziranja koje je prethodno opisano za ACS ili PCI.

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

(Za potpune informacije o doziranju vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka)

Rok valjanosti

4 godine

Rekonstituirana otopina: Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je za 24 sata pri 2-8 °C. Čuvati u hladnjaku (2 °C- 8 °C). Ne zamrzavati.

Razrijeđena otopina: Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je za 24 sata pri 25 °C. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.

Lijek koji više nije odobren