





























**Tabell 4. ACUITY-studien; Dag 30 og 1 års risikoforskjeller for endepunktet sammensatt iskemi og dets komponenter for populasjonen som fikk acetylsalisylsyre og klopido­grel som per protokoll\***

	Pasienter som fikk acetylsalisylsyre og klopido­grel som per protokoll				
	Gruppe A UFH/enoks +GP IIb/IIIa- hemmer (N=2 842) %	Gruppe B bival +GP IIb/IIIa- hemmer (N=2 924) %	B – A Risikofors. (95 % KI)	Gruppe C bival alene (N=2 911) %	C – A Risikofors. (95 % KI)
<b>Dag 30</b>					
Sammensatt iskemi	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Død	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Hjerteinfarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Ikke planlagt revask.	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
<b>1 år</b>					
Sammensatt iskemi	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Død	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Hjerteinfarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Ikke planlagt revask.	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

\*klopido­grel pre-angiografi eller pre-PCI

Forekomsten av både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen for blødningshendelser opp til dag 30 for intent-to-treat-populasjoner er oppført i tabell 6. Forekomsten av både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen for blødningshendelser opp til dag 30 for per protokoll-populasjonen er oppført i tabell 7. Fordelen med bivalirudin i forhold til UFH/enoxaparin pluss GP IIb/IIIa-hemmer med hensyn til blødningshendelser ble kun observert gruppen som kun fikk bivalirudin.

#### REPLACE-2-studien (Pasienter som gjennomgår PCI)

30-dagers resultatene basert på kvadruple og triple endepunkter i en randomisert, dobbeltblind studie med over 6000 pasienter som skulle gjennomgå PCI (REPLACE-2), er vist i tabell 5. Blødningsdefinisjoner og resultater fra REPLACE-2-studien er vist i tabell 6.

**Tabell 5. Resultater fra REPLACE-2: dag 30-endepunkter ("intent-to-treat" og per-protokoll- populasjoner)**

Endepunkt	Intent-to-treat		Per-protokoll	
	bivalirudin (N=2 994) %	heparin + GP IIb/IIIa- hemmer (N=3 008) %	bivalirudin (N=2 902) %	heparin + GP IIb/IIIa- hemmer (N=2 882) %
Kvadrupel endepunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Trippel endepunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponenter:				
Død	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Alvorlig blødning** (basert på non-TIMI kriterier – se pkt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Presserende revaskularisering	1,2	1,4	1,2	1,3

\* uten komponenten alvorlig blødning.

\*\*p<0.001

**Tabell 6. Andel større blødninger i kliniske studier med bivalirudin 30 dagers endepunkter for intent-to-treat-populasjoner**

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/IIIa- hemmer (%)	UFH/Enoks <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa-hemmer (%)		
	REPLACE -2	ACUIT Y	HORIZON S	ACUIT Y	REPLACE -2	ACUIT Y	HORIZON S
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800	N = 4 604	N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
<b>Protokolldefiner t større blødning</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>TIMI større blødning (ikke- CABG)</b>	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoksaparin ble brukt som sammenligningspreparat kun i ACUITY.

**Tabell 7. ACUITY studien; blødningshendelser opp til dag 30 for pasientpopulasjonen som fikk acetylsalicylsyre og klopidogrel i henhold til protokollen\***

	UFH/enoks + GP IIb/IIIa- hemmer (N= 2 842) %	Bival + GP IIb/IIIa- hemmer (N=2 924) %	Bival alene (N=2 911) %
ACUITY-skala for større blødninger	5,9	5,4	3,1
TIMI-skala for større blødninger	1,9	1,9	0,8

\*klopidogrel pre-angiografi eller pre-PCI

### Blødningsdefinisjoner

**REPLACE-2** større blødninger ble definert som forekomst av en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning, blodtap som fører til transfusjon med minst 2 enheter blod eller røde blodceller, blødning som resulterer i et hemoglobinfall på mer enn 3 g/dl, eller et hemoglobinfall på mer enn 4 g/dl (eller 12 % av hematokrittverdi) når intet blødningssted er identifisert. **ACUITY** større blødninger ble definert som en av følgende: intrakranial blødning, retroperitoneal blødning,

intraokulær blødning, blødning på injeksjonsstedet som krever radiologisk eller kirurgisk intervensjon, Hematom  $\geq 5$  cm i diameter på injeksjonsstedet, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på  $\geq 4$  g/dl uten åpenbar kilde for blødningen, reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på  $\geq 3$  g/dl med åpenbar kilde for blødningen, ny operasjon på grunn av blødning eller overføring av et blodprodukt. Større blødninger i **HORIZONS**-studien ble også definert ved hjelp av ACUITY-skalaen. **TIMI** større blødninger ble definert som intrakranial blødning eller reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på  $\geq 5$  g/dl.

#### Heparinindusert trombocytopeni (HIT) og heparinindusert trombocytopeni-trombose syndrom (HITTS).

Kliniske studier på et lite antall pasienter har begrenset informasjon om bruken av Angiox hos pasienter med HIT/HITTS.

#### Pediatrik populasjon

I den kliniske studien TMC-BIV-07-01 var den farmakodynamiske responsen, målt ved ACT, konsistent med studier av voksne. ACT økte hos alle pasienter – fra nyfødte til eldre barn samt hos voksne – med økende konsentrasjoner av bivalirudin. ACT- vs konsentrasjonsdata antydte en trend med en lavere konsentrasjonsresponskurve for voksne sammenlignet med eldre barn (6 år til < 16 år) og yngre barn (2 år til < 6 år), og for eldre barn sammenlignet med spedbarn (31 dager til < 24 måneder) og nyfødte (fødsel til 30 dager). Farmakodynamiske modeller indikerer at denne effekten skyldes en høyere baseline-ACT hos nyfødte og spedbarn enn hos eldre barn. Maksimale ACT-verdier for alle grupper (voksne og alle pediatrike grupper) konvergerer imidlertid på et tilsvarende nivå i nærheten av en ACT på 400 sekunder. Den kliniske nytten av ACT hos nyfødte og barn bør vurderes med forsiktighet tatt i betraktning at de er på et hematologisk utviklingsmessig stadium. Trombotiske (9/110, 8,2 %) og større blødningshendelser (2/110, 1,8 %) ble observert i denne studien. Andre hyppig rapporterte bivirkninger var nedsatt fotpuls, blødning på kateterstedet, unormal puls og kvalme (henholdsvis 8,2 %, 7,3 %, 6,4 % og 5,5 %). Fem pasienter hadde et blodplateantall etter baseline med en nadirverdi på  $< 150\,000$  celler/ $\text{mm}^3$ , som utgjorde en  $\geq 50$  % nedgang i plateantall fra baseline. Alle 5 hendelser var forbundet med ytterligere hjerterprosedyrer der bruk av antikoagulerende heparin inngikk (n=3), eller med infeksjoner (n=2). En farmakokinetisk/farmakodynamisk populasjonsanalyse samt en modell for evaluering av eksponering og bivirkninger basert på data fra denne studien, har fastslått at hos barn var bruken av voksendoser med lignende plasmanivåer som det som ble oppnådd hos voksne, forbundet med lavere nivåer av trombotiske hendelser med ingen innvirkning på blødningshendelser (se pkt. 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Bivalirudins farmakokinetiske egenskaper er funnet å være lineære hos pasienter som gjennomgår PCI og hos pasienter med AKS.

#### Absorpsjon

Biotilgjengelighet av bivalirudin til intravenøs bruk er fullstendig og umiddelbar. Gjennomsnittlig steady-state konsentrasjon etter en konstant intravenøs infusjon på 2,5 mg/kg/h er 12,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Distribusjon

Distribueres raskt mellom plasma og ekstracellulærvæske. Steady-state distribusjonsvolum er 0,1 l/kg. Bivalirudin bindes ikke til plasmaproteiner (annet enn trombin) eller til røde blodceller.

#### Biotransformasjon

Fordi bivalirudin er et peptid, forventes det at det brytes ned til aminosyrer, med etterfølgende resirkulering av aminosyren i kroppspoolen. Bivalirudin metaboliseres av proteaser, inklusiv trombin. Primærmetabolitten, som dannes ved spalting av Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub>-bindingen av N-terminalsekvensen av



trombin, er ikke aktiv på grunn av tap av affinitet til det katalytiske setet til trombin. Ca. 20 % utskilles uforandret i urin.

### Eliminasjon

Konsentrasjons-tidsprofilen etter intravenøs administrasjon er godt beskrevet med en to-kompartimentmodell. Elimineringen følger en første ordens prosess med en terminal halveringstid på  $25 \pm 12$  minutter hos pasienter med normal nyrefunksjon. Den korresponderende clearance er ca.  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg.

### Nedsatt leverfunksjon

Bivalirudins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men den er ikke forventet å være endret fordi bivalirudin ikke metaboliseres av leverenzymmer som cytokrom P450 isoenzymer.

### Nedsatt nyrefunksjon

Systemisk clearance minsker med glomerulusfiltrasjonen (GFR). Utskillelsen av bivalirudin er lik hos pasienter med normal nyrefunksjon og moderat nedsatt nyrefunksjon. Clearance reduseres med ca. 20 % hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og 80 % hos dialysepasienter (tabell 8).

**Tabell 8. Farmakokinetiske parametere for bivalirudin hos pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon**

Nyrefunksjon (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halveringstid (minutter)
Normal nyrefunksjon ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Mild nedsatt nyrefunksjon (60-89 ml/min)	3,4	22
Moderat nedsatt nyrefunksjon (30-59 ml/min)	2,7	34
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialyseavhengige pasienter (off-dialysis)	1,0	3.5 timer

### Eldre

Farmakokinetikk hos eldre pasienter er undersøkt i en renal farmakokinetikkstudie. Dosejustering for denne gruppen skal baseres på nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

### Kjønn

Kjønn påvirker ikke bivalirudins farmakokinetikk.

### Pediatrik populasjon

I en klinisk studie med 110 pediatrik pasienter (nyfødte til  $<16$  år) som gjennomgikk percutane intravaskulære inngrep, ble den sikkerhetsmessige, farmakokinetiske og farmakodynamiske profilen til bivalirudin evaluert [TMC-BIV-07-01]. Den godkjente vektbaserte intravenøse bolusdosen for voksne på  $0,75$  mg/kg etterfulgt av en infusjon på  $1,75$  mg/kg/time ble undersøkt, og en farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse fant en respons som lignet på den hos voksne, selv om vektnormalisert clearance (ml/min/kg) av bivalirudin var høyere hos nyfødte enn hos eldre barn, og ble lavere med økende alder.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksitet.

Toksisitetsundersøkelser hos dyr med gjentatt eller kontinuerlig eksponering (1 dag til 4 uker med eksponeringsnivåer opp til 10 ganger den kliniske steady-state plasmakonsentrasjonen) var begrenset til forsterkede farmakologiske effekter. Sammenligning mellom engangs og gjentatt doseringsstudier har vist at toksisitet var relatert primært til eksponeringsvarigheten. Alle bivirkninger, primære og sekundære, som var et resultat av forsterket farmakologisk aktivitet, var reversible. Bivirkninger som var et resultat av forlenget fysiologisk stress som en reaksjon på ikke-hemostatisk koagulasjonstilstand ble ikke observert etter kort eksponering sammenlignbar med klinisk bruk, selv ved mye høyere doser.

Bivalirudin er indisert for kortvarig administrasjon, derfor er ikke data på karsinogene langtidseffekter tilgjengelig. Bivalirudin var ikke mutagen eller klastogen i standardundersøkelser for slike effekter.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol  
Natriumhydroksid 2 % (til pH-justering)

### 6.2 Uforlikeligheter

Følgende legemidler bør ikke blandes med bivalirudin da det har resultert i uklar væske, dannelse av mikropartikler eller utfelling; alteplase, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid (HCl), diazepam, proklorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vankomycinhydroklorid.

Følgende seks legemidler viser uforlikelighet med bivalirudin ved visse dosekonsentrasjoner. Tabell 9 gir en oversikt over kjente forlike og uforlike konsentrasjoner av disse legemidlene.

Legemidlet som er uforlike med bivalirudin ved høyere konsentrasjoner er: dobutaminhydroklorid, famotidin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam og prometazin HCl.

**Tabell 9. Legemidler med uforlike dosekonsentrasjoner i forhold til bivalirudin**

Legemidler med uforlike dosekonsentrasjoner	Forlike konsentrasjoner	Uforlike konsentrasjoner
Dobutaminhydroklorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollaktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolhydroklorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazinhydroklorid	2 mg/ml	25 mg/ml

### 6.3 Holdbarhet

4 år

Rekonstituert oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist i 24 timer ved 2–8 °C. Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Av mikrobiologiske årsaker bør produktet brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart er det brukerens ansvar å avgjøre brukstid og oppbevaringsbetingelser før bruk. Dette bør

normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Angiox leveres som frysetørket pulver i 10 ml hetteglass til engangsbruk (Type 1) lukket med en bytylgummipropp og forseglet med aluminiumslokk.

Angiox er tilgjengelig i pakninger à 10 hetteglass.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

##### Instrukser til tilberedning

Aseptisk prosedyre skal benyttes ved tilberedning og administrasjon av Angiox.

Tilsett 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til ett hetteglass Angiox og rotér forsiktig til alt er oppløst og oppløsningen er klar.

Trekk ut 5 ml fra hetteglasset, og fortynn videre til et totalt volum på 50 ml med glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Dette gir en sluttkonsentrasjon av bivalirudin på 5 mg/ml.

Den rekonstituerte/fortynnete væsken bør inspiseres visuelt for utfelling og misfarging. Oppløsning som inneholder utfelling skal ikke brukes.

Den rekonstituerte/fortynnete væsken vil bli en klar til lett opalescerende, fargeløs til lysegul oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE (NUMRE)**

EU/1/04/289/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.09.2004

Dato for siste fornyelse: 23.06.2014

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Hälsa Pharma GmbH, Nikolaus Dürkopp-Str. 4A, 33602 Bielefeld, Tyskland

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se vedlegg 1: Preparatomtale pkt. 4.2)

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

### • Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

### • Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
  - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- ### • Andre risikominimeringsaktiviteter

For å sikre korrekt bruk av Angiox og for å hindre medisineringsfeil skal innehaver av markedsføringstillatelsen påse at alle foreskrivere som forventes å skrive ut / bruke Angiox, får opplæring i dosering og administrering. Opplæringsmaterieil inkluderer en lysbildepresentasjon, doseringskort som beskrevet i risikominimeringsaktivitetene i RMP, samt en kopi av Preparatomtalen. Opplæringsmaterieillet vil bli brukt i alle medlemslandene, både som første opplæring og videreutdanning dersom det rapporteres om bare bolusdosering uten påfølgende infusjon.

Lysbildene vil inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Godkjent dose for pasienter som gjennomgår perkutan koronar intervensjon (PCI): Det lisensierte og godkjente doseringsregimet for Angiox i en intravenøs (IV) bolusinjeksjon på 0,75 mg/kg kroppsvekt, umiddelbart etterfulgt av en intravenøs infusjon på 1,75 mg/kg/time minst like lenge som PCI-en varer.
- Angiox må administreres som en bolusdose umiddelbart etterfulgt av en intravenøs infusjon, selv om det er planlagt en kort PCI-prosedyre. Må ikke brukes uten fortykning.
- For pasienter som gjennomgår PCI, MÅ det først administreres bivalirudin som en intravenøs bolus, umiddelbart etterfulgt av en infusjon. Dette doseringsregimet er nødvendig for å oppnå

og opprettholde den plasmakonsentrasjonen som er nødvendig for effektiv iskemisk beskyttelse under PCI. Basert på halveringstiden til bivalirudin (25 minutter) vil unnlatelse av å starte en infusjon etter Angiox-bolus føre til en plasmakonsentrasjon som er under påkrevet nivå i løpet av minutter.

- I ImproveR-registeret ble bolusdosering (uten påfølgende infusjon) observert i klinisk praksis i EU. Dette doseringsmønsteret ble assosiert med økt forekomst av iskemiske hendelser på sykehus (MACE). Sikkerheten og effektiviteten til en bolusdose uten påfølgende infusjonsdose med ANGIOX er ikke evaluert og anbefales ikke, selv dersom det er planlagt en kort PCI-prosedyre.
- Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerusfiltrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min) og hos pasienter som er avhengige av dialyse.
- Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30–59 ml/min) bør infusjonshastigheten reduseres til 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen forblir 0,75 mg/kg (eller 0,5 mg/kg hos pasienter som fortsetter til PCI etter å ha mottatt bivalirudin pre-kat. lab (UA/NSTEMI)).

Doseringskortene vil inneholde følgende nøkkelinformasjon

- Angiox må administreres som bolusdose umiddelbart etterfulgt av en intravenøs infusjon, selv om det er planlagt en kort PCI-prosedyre.
- Ikke bruk bivalirudin uten først å fortynne det.
- Informasjon i tabellform om dosering etter pasientens kroppsvekt.
- Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerusfiltrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min) og hos pasienter som er avhengige av dialyse.
- Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30–59 ml/min) bør infusjonshastigheten reduseres til 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen forblir 0,75 mg/kg, eller 0,5 mg/kg hos pasienter som fortsetter til PCI etter å ha mottatt bivalirudin pre-kat. lab (UA/NSTEMI).
- Kortfattet informasjon om preparerings- og administrasjonsinstruksjoner.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig om doseringskortet sammen med en kommunikasjonsplan med den kompetente nasjonale myndighet i hver medlemsstat før distribusjon i medlemsstaten.

Bruk av Angiox doseringskort anbefales som en hurtigreferanseveiledning. Helsepersonell anbefales å se Angiox Preparatomtale for fullstendig informasjon om dosering.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse



**A. MERKING**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG (10 hetteglass)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning  
Bivalirudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.  
Etter rekonstitusjon: 1 ml inneholder 50 mg bivalirudin.  
Etter fortykning: 1 ml inneholder 5 mg bivalirudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Mannitol, natriumhydroksid 2 %.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Frysetørket pulver: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning kastes.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4RS  
STORBRITANNIA

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/289/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Angiox 250 mg pulver til konsentrat  
bivalirudin  
Til intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 mg

**6. ANNET**

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Angiox 250 mg pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning bivalirudin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Angiox er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Angiox
3. Hvordan du bruker Angiox
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Angiox
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Angiox er og hva det brukes mot**

Angiox inneholder et middel som heter bivalirudin, som er et antitrombotisk middel. Antitrombotiske midler forhindrer dannelse av blodpropper (trombose).

Angiox brukes til behandling av pasienter:

- med brystmerter på grunn av hjertesykdom (akutt koronarsyndrom – AKS)
- som skal gjennomgå et kirurgisk inngrep for å behandle tilstopping i blodårer (angioplastikk eller perkutan koronar intervensjon – PCI)

#### **2. Hva du må vite før du bruker Angiox**

##### **Bruk ikke Angiox**

- dersom du er allergisk overfor bivalirudin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller hirudiner (andre blodfortynnende legemidler).
- dersom du har, eller nylig har hatt blødning i mage, tarm, urinblære eller andre organer f. eks. om du har sett unormalt blod i avføring eller urin (unntatt menstruasjonsblødning).
- hvis du har, eller har hatt, problemer med blodleveringen din (et lavt antall blodplater).
- dersom du har alvorlig høyt blodtrykk.
- hvis du har infeksjon i hjertets vev.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer eller dersom du trenger dialyse.

Kontakt lege hvis du er usikker.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Angiox

- dersom det oppstår blødninger (dersom det skjer, skal behandling med Angiox stanses). Gjennom hele behandlingsperioden kontrollerer legen om du har tegn på blødninger.
- dersom du tidligere har fått behandling med legemidler som likner Angiox (f.eks. lepirudin).
- før oppstart av behandlingen, informerer legen deg om tegnene på en allergisk reaksjon. Slike reaksjoner er mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer).

- dersom du får strålebehandling i blodårene som fører blod til hjertet (behandling som kalles beta- eller gamma-brakysterapi).

Etter behandling med Angiox for en hjertehendelse, skal du være på sykehuset i minst 24 timer, og du skal overvåkes for eventuelle symptomer eller tegn som ligner på de som minner deg om hjertehendelsen og førte til sykehusinnleggelsen.

### **Barn og ungdom**

- dersom du er et barn (under 18 år), er ikke dette legemidlet egnet for deg.

### **Andre legemidler og Angiox**

Rådfør deg med lege

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du bruker blodfortynnende legemidler eller legemidler som forhindrer dannelse av blodpropp (antikoagulantia eller antitrombotika, f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, acetylsalicylsyre, kloidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Disse legemidlene kan øke risikoen for bivirkninger som blødning, når de gis samtidig med Angiox. Resultatet av warfarinblodprøven din (INR-prøven) kan påvirkes av Angiox.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Angiox skal ikke brukes under graviditet med mindre det er klart nødvendig. Legen din vil avgjøre om behandlingen er hensiktsmessig for deg. Dersom du ammer avgjør legen din om Angiox skal brukes eller ikke.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Legemidlets effekter er kjent for å være kortvarige. Angiox gis bare til en pasient på sykehus. Det er derfor usannsynlig at det skal påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

### **Angiox inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium pr. hetteglass, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Angiox**

Behandling med Angiox overvåkes av en lege. Legen bestemmer hvor mye Angiox du skal ha, og vil klargjøre medisinen.

Dosen avhenger av vekten din eller typen behandling du skal ha.

### **Dosering**

**For pasienter med akutt koronarsyndrom (AKS) som behandles medisinsk, er den anbefalte startdosen:**

- 0,1 mg/kg kroppsvekt som en intravenøs injeksjon fulgt av en infusjon (drypp) i en vene på 0,25 mg/kg kroppsvekt per time i opptil 72 timer. Dersom du, etter dette, trenger perkutan koronar intervensjon, vil dosen økes til:

- 0,5 mg/kg kroppsvekt som en intravenøs injeksjon fulgt av en infusjon i en vene på 1,75 mg/kg kroppsvekt per time i løpet av hele PCI.
- Når denne behandlingen er ferdig, kan infusjonsdosen reduseres igjen til 0,25 mg/kg kroppsvekt per time i ytterligere 4 til 12 timer.

Dersom du trenger en bypass-operasjon, skal behandlingen med bivalirudin enten stanses én time før operasjonen eller en bolusdose på **0,5 mg/kg** kroppsvekt administreres ved injeksjon etterfulgt av en infusjon på **1,75 mg/kg** kroppsvekt per time gjennom hele operasjonen.

**For pasienter som skal gjennomgå perkutan koronar intervensjon (PCI)** er den anbefalte dosen:

- **0,75 mg/kg** kroppsvekt som intravenøs injeksjon, umiddelbart etterfulgt av en infusjon (drypp) i en vene på **1,75 mg/kg** kroppsvekt per time, minst gjennom hele PCI-prosedyren. Den intravenøse infusjonen kan fortsette ved denne dosen i opptil 4 timer etter avslutning av PCI og for STEMI-pasienter (pasienter med en alvorlig type hjerteinfarkt) skal den fortsette ved denne dosen i opptil 4 timer. Infusjonen kan bli etterfulgt av en infusjon ved en lavere dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt i ytterligere 4 til 12 timer.

Reduksjon av Angiox-dosen kan være nødvendig dersom du har nyreproblemer.

Hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, kan dosen måtte reduseres.

Legen avgjør hvor lenge du skal behandles.

Angiox gis som injeksjon, fulgt av infusjon (drypp), i en vene (aldri i en muskel). Dette gis under oppsyn av lege med erfaring i behandling av pasienter med hjertesykdom.

### **Dersom du får for mye av Angiox**

Det er legen som bestemmer hvordan du skal behandles, også når det gjelder når behandlingen skal stoppes og overvåking av eventuelle negative effekter.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Hvis du får noen av de følgende, potensielt alvorlige, bivirkningene:

- **når du er på sykehuset: fortell lege eller sykepleier øyeblikkelig**
- **når du har forlatt sykehuset: kontakt legen direkte eller oppsøk akuttmottak eller nærmeste sykehus**

De vanligste (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer) alvorlige bivirkningene etter behandling med Angiox, er kraftig blødning som kan forekomme hvor som helst inne i kroppen (f.eks. magesekken, fordøyelsessystemet (deriblant blodig oppkast eller avføring), bukhulen, lungene, lysken, urinblæren, hjertet, øyet, øret, nesen eller hjernen). Disse kan, i sjeldne tilfeller, føre til et slag eller være fatale. Opphovning eller smerter i lysken eller armen, rygg smerter, blåmerker, hodepine, opphosting av blod, rosa eller rød urin, svetting, ørhet, kvalme eller svimmelhet grunnet lavt blodtrykk kan være tegn på indre blødning. Forekomst av blødning er mer sannsynlig når Angiox brukes i kombinasjon med andre antikoagulantia eller antitrombotika (se pkt. 2 "Andre legemidler og Angiox").

- Blødning og blåmerker på punksjonsstedet (etter PCI-behandling) kan være smertefullt. I sjeldne tilfeller kan kirurgi være påkrevd for å reparere blodkaret i lysken (fistel, pseudoaneurisme) (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer). I mindre vanlige tilfeller (kan



oppstå hos opptil 1 av 100 personer) kan antallet blodplater være lavt, hvilket kan forverre en eventuell blødning. Tannkjøttblødning (mindre vanlig, kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) er som regel ikke alvorlig).

- Allergiske reaksjoner – er mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) og normalt ikke alvorlige, men kan bli alvorlige under enkelte omstendigheter, og i sjeldne tilfeller være dødelige grunnet lavt blodtrykk (sjokk). De kan starte med begrensede symptomer som kløe, rødhet i huden, utslett eller små kuler på huden. Av og til kan reaksjoner være mer alvorlige med kløe i svelget, tetthet i svelget, opphovning i øyne, ansikt, tunge eller lepper, lys plystrelyd under innånding (stridor), vanskeligheter med å puste inn eller ut (gispning).
- Trombose (blodpropp) er en mindre vanlig bivirkning (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) som kan resultere i alvorlige eller dødelige komplikasjoner som hjerteinfarkt. Trombose inkluderer koronararterietrombose (blodpropp i hjertearteriene eller i en stent som kjennes ut som et hjerteinfarkt, som også kan være dødelig) og/eller trombose i kateteret – begge er sjeldne (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer).

Dersom du får en av følgende (potensielt mindre alvorlige) bivirkninger:

- **mens du er på sykehus: informer lege eller sykepleier**
- **etter at du har forlatt sykehuset: rådfør deg først med lege. Hvis legen ikke er tilgjengelig, gå umiddelbart til akuttmottaket på ditt nærmeste sykehus**

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

- Mindre blødning

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- Anemi (lavt antall blodceller)
- Hematom (blåmerker)

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- Kvalme og/eller oppkast

Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):

- Forhøyet INR-test (resultat fra warfarinblodprøve) (se pkt. 2, "Andre legemidler og Angiox")
- Angina eller brystmerter
- Langsom puls
- Hurtig puls
- Kortpustethet
- Reperfusjonsskade (ingen eller langsom refleks): redusert strømming i hjertearteriene etter de er åpnet på nytt

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Angiox

Siden Angiox kun er et sykehuslegemiddel, er helsepersonell ansvarlig for oppbevaringen.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Lyofilisert (frysetørket) pulver: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Oppløsningen skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.  
Legen vil kontrollere oppløsningen og kaste den dersom den inneholder partikler eller er misfarget.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Angiox**

- Virkestoff er bivalirudin.
- Hvert hetteglass inneholder 250 mg bivalirudin.
- Etter rekonstituering (tilsetning av 5 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset for å løse opp pulveret), inneholder 1 ml 50 mg bivalirudin.
- Etter fortynning (blanding av 5 ml av den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonspose [totalt volum 50 ml] med glukoseoppløsning eller natriumkloridoppløsning) inneholder 1 ml 5 mg bivalirudin.
- Hjelpetoffer er mannitol og natriumhydroksid 2 % (til pH-justering).

### **Hvordan Angiox ser ut og innholdet i pakningen**

Angiox er et pulver til konsentrat til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Angiox er et hvitt til gråhvitt pulver i hetteglass.

Angiox er tilgjengelig i kartonger à 10 hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

The Medicines Company UK Limited  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX 14 4SA  
STORBRITANNIA

### **Tilvirker**

Halsa Pharma GmbH  
Nikolaus Dürkopp-Str. 4A  
33602 Bielefeld  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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 Via 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  
Tālrunis: +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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Helsepersonell skal se preparatomtalen for fullstendig reseptinformasjon.

Angiox er indisert som antikoagulasjonsmiddel hos voksne pasienter som gjennomgår perkutankoronar intervensjon (PCI), inkludert pasienter med ST-segment elevasjons myokardinfarkt (STEMI) som gjennomgår primær PCI.

Angiox er også indisert ved behandling av voksne pasienter med utstabil angina/non-ST segmentelevasjonsmyokardinfarkt (UA/NSTEMI) planlagt for øyeblikkelig eller tidlig intervensjon.

Angiox skal gis sammen med acetylsalisylsyre og klopidogrel.

### **Instrukser til tilberedning**

Aseptisk prosedyre skal benyttes ved tilberedning og administrasjon av Angiox.

Tilsett 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til ett hetteglass Angiox og rotér forsiktig til alt er oppløst og oppløsningen er klar.

Trekk ut 5 ml fra hetteglasset, og fortynn videre til et totalt volum på 5 % 50 ml glukose injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Dette gir en sluttkonsentrasjon av bivalirudin på 5 mg/ml.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken bør inspiseres visuelt for utfelling og misfarging. Oppløsning som inneholder utfelling skal ikke brukes.

Den rekonstituerte/fortynnede væsken vil bli en klar til lett opalescerende, fargeløs til lysegul oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **Uforlikeligheter**

Følgende legemidler bør ikke blandes med bivalirudin da det har resultert i uklar væske, dannelse av mikropartikler eller utfelling: alteplase, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid (HCl), diazepam, proklorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vankomycinhydroklorid.

Følgende seks legemidler viser uforlikelighet med bivalirudin ved visse dosekonsentrasjoner. Se pkt. 6.2 for en oversikt over forlikelige og uforlikelige konsentrasjoner av disse sammensetningene. Legemidlet som er uforlikelige med bivalirudin ved høyere konsentrasjoner er: dobutaminhydroklorid, famotidin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam og prometazin HCl.

### **Kontraindikasjoner**

Angiox er kontraindisert hos pasienter med:

- kjent overfølsomhet overfor bivalirudin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller hirudiner.
- aktiv blødning eller økt blødningsrisiko på grunn av forstyrrelser i hemostasen og/eller irreversible koagulasjonsforstyrrelser.
- alvorlig ukontrollert hypertensjon
- subakutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR<30 ml/min) eller dialyseavhengige pasienter. (se pkt. 4.3 i preparatomtalen).

## Dosering

### Pasienter som gjennomgår PCI, inkludert pasienter med myokardinfarkt med ST-segmentelevation (STEMI) som gjennomgår primær PCI

Anbefalt dosering av bivalirudin til pasienter som gjennomgår PCI er en intravenøs bolusdose på 0,75 mg/kg kroppsvekt umiddelbart fulgt av en intravenøs infusjon med en infusjonshastighet på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time, som gis minst under hele inngrepet. Infusjonen på 1,75 mg/kg kroppsvekt/time kan fortsette i opptil 4 timer etter PCI og ved en redusert dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt/time i ytterligere 4–12 timer dersom klinisk nødvendig. Hos STEMI-pasienter skal infusjonen ved en dose på 1,75 mg/kg kroppsvekt fortsettes i opptil 4 timer etter PCI og fortsettes ved redusert dose på 0,25 mg/kg/t i ytterligere 4–12 timer dersom klinisk nødvendig (se pkt. 4.4).

Pasienten må overvåkes nøye etter primær PCI for eventuelle symptomer på myokardiskemi.

### Pasienter med ustabil angina/non-ST segment elevasjons myokardinfarkt (UA/NSTEMI)

Den anbefalte startdosen av bivalirudin til pasienter med akutt koronarsyndrom som har fått medisinsk behandling er en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg fulgt av en infusjon på 0,25 mg/kg/time. Pasienter som skal ha medisinsk behandling kan fortsette med en infusjon på 0,25 mg/kg/time i inntil 72 timer.

**Dersom** pasienten som har fått medisinsk behandling skal ha videre PCI, skal en ytterligere bolus med bivalirubin på 0,5 mg/kg gis før prosedyren og infusjonen økes til 1,75 mg/kg/time som skal vare under hele prosedyren.

Etter PCI, kan den reduserte infusjonsdosen på 0,25 mg/kg/time gjenopptas i 4-12 timer dersom klinisk nødvendig.

For pasienter som skal ha videre ”off-pump” bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse bivalirudininfusjonen fortsette inntil operasjonstidspunkt. Rett før operasjonen skal en bolusdose på 0,5 mg/kg administreres, etterfulgt av en intravenøs infusjon på 1,75 mg/kg/time som skal vare under inngrepet.

For pasienter som skal ha videre ”on-pump” bypass-operasjon (CABG), skal den intravenøse infusjonen fortsette inntil 1 time før operasjonen. Deretter skal infusjonen med bivalirudin avbrytes og pasienten behandles med ufraksjonert heparin (UFH).

For å sikre riktig administrering av bivalirudin, skal den fullstendig oppløste, rekonstituerte og fortynnete oppløsningen blandes grundig før administrering (se pkt. 6.6). Bolusdosen bør gis med et raskt intravenøst trykk for å sikre at hele bolusdosen når frem til pasienten før starten av prosedyren.

Slanger til intravenøs infusjon skal primes med bivalirudin for å sikre kontinuerlig legemiddelinfusjon etter tilførsel av bolusdosen.

Infusjonsdosen skal startes rett etter administrering av bolusdosen, slik at tilførsel til pasienten før prosedyren sikres, og fortsettes uavbrutt gjennom hele prosedyren. Sikkerheten og effekten av en bolusdose med bivalirudin uten påfølgende infusjon er ikke evaluert, og er ikke anbefalt selv om en kort PCI-prosedyre er planlagt.

En økning i aktivert koagulasjonstid (ACT) kan brukes som en indikasjon på at pasienten har fått bivalirudin.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Angiox er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR<30 ml/min) og hos dialyseavhengige pasienter (se pkt. 4.3).

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon skal ikke AKS-dosen (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/time infusjon) justeres.

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30-59 ml/min) som gjennomgår PCI (enten de behandles med bivalirudin mot AKS eller ikke) skal ha en lavere infusjonshastighet på 1,4 mg/kg/time. Bolusdosen skal ikke endres fra doseringen som er beskrevet for AKS eller PCI ovenfor.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig.

(For full informasjon om dosering, se pkt. 4.2 i preparatomtalen)

#### **Holdbarhet**

4 år

Rekonstituert oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist i 24 timer ved 2–8 °C. Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Utgått markedsføringstillatelse