

Tabell 5. REPLACE-2-studien: 30-dagarsresultat (intent-to-treat- och per protokoll-populationer)

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

* utesluter större blödning **p<0,001

Tabell 6. Frekvenser av större blödning i kliniska prövningar av bivalirudin med 30 dagars resultatmått för intent-to-treat-populationer

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/IIIa-hämmare (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa-hämmare (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
Större blödning enligt protokollet	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Större (icke-CABG) blödning enligt TIMI	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparin användes som komparator enbart i ACUITY.

Tabell 7. ACUITY-studien; blödningsincidenter upp till dag 30 för patientpopulationen som fick acetylsalicylsyra och klopido­grel enligt protokollet*

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

*klopido­grel före angiografi eller före PCI

Blödningsdefinitioner

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

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

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

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

Pediatrisk population

I den kliniska studien TMC-BIV-07-01 var den farmakodynamiska responsen som mättes genom ACT konsekvent med studier på vuxna. ACT ökade hos alla patienter – från nyfödda till äldre barn samt vuxna – med ökande bivalirudinkoncentrationer. ACT jämfört med koncentrationsdata tyder på en trend för en lägre koncentration-responskurva för vuxna jämfört med äldre barn (6 år till < 16 år) och yngre barn (2 år till < 6 år), och för äldre barn jämfört med spädbarn (31 dagar till < 24 månader) och nyfödda (från födseln till 30 dagar). Farmakodynamiska modeller indikerade att denna effekt beror på en högre ACT vid utgångsläget hos nyfödda och spädbarn än hos äldre barn. De maximala ACT-värdena för alla grupper (vuxna och alla pediatrika grupper) närmar sig emellertid varandra vid en liknande nivå nära en ACT på 400 sekunder. Den kliniska nyttan av ACT hos nyfödda och barn ska övervägas med försiktighet med hänsyn till deras hematologiska utvecklingsstadium.

Trombotiska händelser (9/110, 8,2 %) och större blödningar (2/110, 1,8 %) observerades i studien. Andra frekvent rapporterade biverkningar var minskad fotpuls, blödning vid kateterstället, onormal puls och illamående (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % respektive 5,5 %). Fem patienter hade ett lägsta antal trombocyter efter utgångsläget på < 150 000 celler/mm³, vilket representerar en ≥ 50 % minskning av trombocyter från utgångsläget. Alla fem händelser var associerade med ytterligare hjärtbehandlingar där heparin-antikoagulation (n=3) användes eller med infektioner (n=2). En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys av populationen och en Bedömningsmodell för Exponeringar och Biverkningar om baseras på data från den här studien fastställde att användning av vuxendoser med plasmanivåer liknande de som uppnås hos vuxna associerades med lägre nivåer av trombotiska händelser utan påverkan på blödningar hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Leverinsufficiens

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

Njurinsufficiens

Bivalirudins systemiska clearance minskar med den glomerulära filtreringshastigheten (GFR). Bivalirudins clearance är ungefär densamma hos patienter med normal njurfunktion som hos dem med lätt nedsatt njurfunktion. Clearance minskar med cirka 20 % hos patienter med måttlig eller svår nedsatt njurfunktion och med 80 % hos dialysberoende patienter (tabell 8).

Tabell 8. Farmakokinetiska parametrar för bivalirudin hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion.

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

Äldre

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

Kön

Det föreligger inga könsskillnader i bivalirudins farmakokinetik.

Pediatrisk population

I en klinisk prövning med 110 pediatrika patienter (nyfödda till < 16 år) som genomgick perkutana intravaskulära behandlingar, utvärderades säkerhetsprofilen och den farmakokinetiska och farmakodynamiska profilen av bivalirudin [TMC-BIV-07-01]. Den godkända viktbaserade intravenösa bolusdosen för vuxna på 0,75 mg/kg följt av en infusion på 1,75 mg/kg/timme studerades och farmakokinetisk/farmakodynamisk analys fann en respons som liknar den för vuxna, även om viktnormaliserad clearance (ml/min/kg) av bivalirudin var högre hos nyfödda än hos äldre barn och minskade i takt med ökad ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumhydroxidlösning 2 % (för justering av pH).

6.2 Inkompatibiliteter

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

Följande sex läkemedel visar inkompatibiliteter i doskoncentration med bivalirudin. Tabell 9 är en sammanställning av kända kompatibla och inkompatibla koncentrationer av dessa föreningar .
Läkemedlen som är inkompatibla med bivalirudin vid högre koncentrationer är:
dobutaminhydroklorid, famotodin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam och prometazin HCl.

Tabell 9. Läkemedel med inkompatibla doskoncentrationer gentemot bivalirudin.

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

6.3 Hållbarhet

4 år

Färdigberett koncentrat: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 2–8 °C. Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25 °C. Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning

Aseptiska förhållanden ska iakttas vid beredning och administrering av Angiox.

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/289/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.09.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 23.06.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

För att säkerställa en korrekt användning av Angiox och för att undvika medicineringsfel ska innehavaren av godkännandet för försäljning se till att alla förskrivare som väntas förskriva/använda Angiox får utbildning om dosering och administrering. I utbildningsmaterialet ingår en bildspelspresentation ("slide-deck"), doseringskort så som beskrivs i riskhanteringsplanen och en kopia av produktresumén. Utbildningsmaterialet kommer att användas i samtliga medlemsstater för både inledande utbildning och repetitionsutbildning i händelse av rapporter om enbart bolusdosering utan påföljande infusion.

Bildspelet kommer att innehålla följande nyckelinformation:

- Godkänd dos till patienter som genomgår perkutan koronar intervention (PCI): Den licensierade och godkända doseringsregimen för Angiox är en intravenös (iv) bolusinjektion på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg/timme under åtminstone så lång tid som PCI-ingreppet pågår.

- Angiox ska administreras som en bolusdos omedelbart följt av en intravenös infusion, även om ett kortvarigt PCI-ingrepp planeras. Det får inte användas utan spädning.
- För patienter som genomgår PCI MÅSTE bivalirudin administreras initialt som en intravenös bolusdos omedelbart följt av en infusion. Denna doseringsregim krävs för att uppnå och upprätthålla den plasmakoncentration som krävs för effektivt skydd mot ischemi under PCI. Om man underlåter att initiera en infusion efter Angiox-bolusdosen uppstår inom några minuter – baserat på den korta halveringstiden för bivalirudin (25 minuter) – en plasmakoncentration som understiger den erforderliga nivån.
- I ImproveR-registret observerades bolusdosering (utan infusion) i klinisk praktik inom EU. Detta doseringsmönster associerades med ett ökat antal ischemiska händelser hos ineliggande patienter (MACE). Säkerheten och effektiviteten för en bolus utan påföljande infusionsdos av Angiox har inte utvärderats och rekommenderas inte även om ett kortvarigt PCI-ingrepp planeras.
- Angiox är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 30 ml/min.) och dialysberoende patienter.
- För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min.) ska infusionshastigheten sänkas till 1,4 mg/kg/timme. Bolusdosen ska vara densamma, 0,75 mg/kg (eller 0,5 mg/kg till patienter som går vidare till PCI efter att ha fått bivalirudin före katetreringslaboratoriet [UA/NSTEMI]).

Doseringskortet kommer att innehålla följande nyckelinformation:

- Angiox ska administreras som en bolusdos omedelbart följt av en intravenös infusion, även om ett kortvarigt PCI-ingrepp är planerat.
- Använd inte bivalirudin utan att späda det först.
- Information i tabellform om dosering av patienten enligt kroppsvikt.
- Angiox är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 30 ml/min.) och dialysberoende patienter.
- För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min.) ska infusionshastigheten sänkas till 1,4 mg/kg/timme. Bolusdosen ska vara densamma, 0,75 mg/kg, eller 0,5 mg/kg till patienter som går vidare till PCI efter att ha fått bivalirudin före katetreringslaboratoriet (UA/NSTEMI).
- Kortfattad information om anvisningar för beredning och administrering.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillsammans med de nationella tillsynsmyndigheterna i respektive medlemsstat komma överens om doseringskortet tillsammans med en kommunikationsplan före distribuering i medlemsstaten.

Användningen av Angiox-doseringskortet rekommenderas som en snabbguide. Läkare rekommenderas att referera till produktresumén för Angiox för fullständig doseringsinformation.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

YTTERKARTONG (förpackning om 10 flaskor)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumhydroxid 2 %.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

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

Oanvänd lösning ska kasseras.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/289/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INNERFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Angiox 250 mg pulver till koncentrat
bivalirudin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 mg

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Angiox är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Angiox
3. Hur du använder Angiox
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Angiox ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Angiox är och vad det används för

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

Angiox används till patienter

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Angiox

Använd inte Angiox

- om du är allergisk mot bivalirudin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller hirudiner (andra blodförtunnande läkemedel).
- om du har, eller nyligen har haft, blödningar från mage, tarm, urinblåsa eller andra organ, till exempel om du har sett onormalt blod i avföring eller urin (med undantag för menstruationsblödning).
- om du har, eller har haft, problem med blodkoagulationen (lågt antal blodplättar).
- om du har kraftigt förhöjt blodtryck.
- om du har en infektion i hjärtat.
- om du har allvarliga njurproblem eller om du behöver njurdialys.

Tala med din läkare om du är osäker på detta.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Angiox.

- om blödning uppstår (om detta inträffar, kommer behandlingen med Angiox att avbrytas). Din läkare kommer att kontrollera dig under hela behandlingstiden för att upptäcka eventuella tecken på blödning.
- om du tidigare har behandlats med läkemedel som liknar Angiox (t.ex. lepirudin).
- innan injektionen eller infusionen påbörjas, kommer din läkare att informera dig om tecken på allergisk reaktion. En sådan reaktion är mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter).
- om du får strålbehandling i det blodkärl som försörjer hjärtat med blod (ett ingrepp som kallas beta- eller gamma-brachyterapi).

Om du har behandlats med Angiox efter en kardiell händelse ska du stanna på sjukhuset i minst 24 timmar. Där ska du övervakas för symtom eller tecken som påminner dig om de symtom du upplevde vid den kardiella händelsen som resulterade i att du blev inlagd på sjukhus.

Användning för barn och ungdomar

- om du är barn (under 18 år) är detta läkemedel inte lämpligt för dig.

Andra läkemedel och Angiox:

Tala om för läkare

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
- om du tar blodförtunnande medel eller läkemedel som förhindrar blodproppar (antikoagulationsmedel eller antitrombosmedel, t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, acetylsalicylsyra, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Dessa läkemedel kan öka risken för biverkningar som t.ex. blödningar när de ges samtidigt med Angiox. Resultatet från blodprov som tas vid Warfarin-behandling (INR-test) kan påverkas av Angiox.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

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

Körförmåga och användning av maskiner

Effekten av detta läkemedel är kortvarig. Angiox ges bara till patienter på sjukhus. Det är därför osannolikt att din förmåga att köra bil eller använda maskiner påverkas.

Angiox innehåller natrium

Angiox innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska och kan därför anses vara "natriumfri".

3. Hur du använder Angiox

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

Dosen som ges beror på din kroppsvikt och vilken typ av behandling du får.

Dosering

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

- 0,1 mg/kg kroppsvikt som en intravenös injektion som åtföljs av en infusion ("dropp") i en ven med 0,25 mg/kg kroppsvikt per timme i upp till 72 timmar. Om du **därefter** behöver genomgå en perkutan koronar interventionsbehandling kommer dosen att ökas till:
- 0,5 mg/kg kroppsvikt som intravenös injektion, åtföljt av en infusion i en ven på 1,75 mg/kg kroppsvikt per timme under den tid PCI varar.
- När denna behandling avslutats kan du få återgå till en infusion på **0,25 mg/kg** kroppsvikt per timme i upp till ytterligare 4 till 12 timmar.

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

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

- **0,75 mg/kg** kroppsvikt som en intravenös injektion som omedelbart åtföljs av en infusion (dropp) i en ven på **1,75 mg/kg** kroppsvikt per timme i minst den tid PCI varar. Den intravenösa infusionen kan fortsätta med den här dosen i upp till 4 timmar efter PCI och för STEMI-patienter (patienter med allvarlig hjärtattack) ska den fortsätta med den här dosen i upp till 4 timmar. Infusionen kan följas av en infusion med en lägre dos på 0,25 mg/kg kroppsvikt i ytterligare 4 till 12 timmar.

Om du har njurproblem kan dosen Angiox behöva minskas.

Hos äldre personer kan det hända att dosen behöver minskas om njurfunktionen är nedsatt.

Läkaren bestämmer hur länge du ska behandlas.

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

Om du har fått för stor mängd av Angiox

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

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du får någon av följande biverkningar (som kan vara allvarliga):

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

Den vanligaste (förekommer hos färre än 1 av 10 användare), allvarligaste biverkningen vid behandling med Angiox är större blödningar som kan uppkomma inuti kroppen (t.ex. mage, matsmältningsapparaten (inklusive blod i kräkningar eller i avföring), buk, lungor, ljumske, urinblåsa, hjärta, ögon, öra, näsa eller hjärna). De kan i **sällsynta fall** resultera i stroke eller vara dödliga. Svullen ljumske eller arm, eller smärta i ljumske eller arm, ryggont, blåmärken, huvudvärk, blod i upphostningar, rosa eller röd urin, svettning, känsla av svimfärdighet, illamående eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan vara tecken på en inre blödning. Det är mer sannolikt att blödning uppkommer när Angiox används i kombination med andra antikoagulationsmedel eller antitrombosmedel (se avsnitt 2 ”Intag av andra läkemedel”).

- Blödning och blåmärke vid injektionsstället (efter PCI) som kan vara smärtsam. I sällsynta fall kan kirurgi behövas för att laga blodkärlet i ljumsken (fistel, pseudoaneurysm) (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare). En mindre vanlig biverkning (förekommer hos färre än 1 av 100 användare) är lågt antal blodplättar, vilket kan förvärra eventuella blödningar. Blödning i tandköttet (mindre vanligt, förekommer hos färre än 1 av 100 användare) är vanligtvis inte allvarligt.
- Allergiska reaktioner är mindre vanligt (förekommer hos färre än 1 av 100 användare) och är vanligtvis inte allvarliga men kan i vissa fall bli allvarliga och i sällsynta fall dödliga på grund av lågt blodtryck (chock). De kan börja med begränsade symtom som klåda, rodnad, utslag eller små knottor på huden. Ibland kan reaktionerna bli allvarligare med klåda i svalget, trånghets känsla i svalget, svullen tunga, svullet ansikte eller svullna ögon eller läppar, pipande andning, svårigheter att andas eller att andas ut (väsande andning).
- Trombos (blodpropp) är en mindre vanlig biverkning (förekommer hos färre än 1 av 100 användare) som kan leda till allvarliga eller dödliga komplikationer som hjärtattack. Trombos omfattar artärtrombos (blodpropp i hjärtats artärer eller i en stent som känns som en hjärtattack och som även kan vara dödlig) och/eller trombos i katetern, varav båda är sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare).

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

- **medan du är på sjukhus: tala omedelbart om det för din läkare eller sjuksköterska**
- **efter att du lämnat sjukhuset: ta först kontakt med din läkare. Om du inte kan få tag i din läkare ska du genast ta dig till akutavdelningen på närmaste sjukhus**

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):

- Mindre blödning

Vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 användare):

- Blodbrist (lågt antal blodkroppar)
- Hematom (blåmärken)

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 användare):
illamående och/eller kräkningar

Sällsynta biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare):

- INR-test (resultat från blodprov som tas vid warfarin-behandling) ökade (se avsnitt 2, Andra läkemedel och Angiox)
- Kärlkramp eller bröstsmärtor
- Långsamma hjärtslag
- Snabba hjärtslag
- Andnöd
- Reperfusionsskada (inget eller långsamt återflöde): försämrat flöde i hjärtats artärer när de har öppnats på nytt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via: det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Angiox ska förvaras

Eftersom Angiox är ett läkemedel som endast administreras på sjukhus ansvarar sjukvårdspersonalen för förvaringen av Angiox.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och asken efter ”EXP”. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad.

Frystorkat pulver: Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

Lösningen ska vara en klar eller svagt opalescent, färglös till svagt gul lösning. Läkaren kommer att inspektera lösningen och kassera den om den innehåller partiklar eller är missfärgad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bivalirudin.
- Varje flaska innehåller 250 mg bivalirudin.
- 1 ml färdigberett koncentrat (5 ml vatten för injektioner tillsatt i injektionsflaskan för att lösa upp pulvret) innehåller 50 mg bivalirudin.
- Efter ytterligare spädning (blanda 5 ml av den utspädda lösningen i infusionspåsen [total volym på 50 ml] med glukoslösning eller natriumkloridlösning) innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol och natriumhydroxid 2 % (för justering av pH).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Angiox är ett pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat). Angiox är ett vitt till benvitt pulver i en glasflaska. Angiox tillhandahålls i askar innehållande 10 flaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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
Email: 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

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

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

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

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

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

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd

Τηλ: +357-22677710

Sverige

The Medicines Company UK Ltd

Tfn : +46 (0) 20100527

eller +46 (0) 859366368

E-post : medical.information@themedco.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd

Tāl. +371 80004842

vai +371 67859709

E-pasts: 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

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Följande information är endast avsedd för sjukvårdspersonal:

Sjukvårdspersonal ska läsa produktresumén för fullständig forskrivningsinformation.

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

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

Angiox ska administreras tillsammans med acetylsalicylsyra och klopidogrel.

Instruktioner för beredning

Aseptiska förhållanden ska iaktas vid beredning och administrering av Angiox.

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Inkompatibiliteter

Följande läkemedel bör inte administreras i samma intravenösa kateter som bivalirudin, eftersom de ger upphov till dim- och mikropartikelbildning, eller kraftiga utfällningar: alteplas,

amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, proklorperazinedisylat, reteplas, streptokinas och vankomycinhydroklorid.

Följande sex läkemedel visar inkompatibiliteter i doskoncentration med bivalirudin. I avsnitt 6.2 finns en sammanställning av kända kompatibla och inkompatibla koncentrationer av dessa föreningar. Läkemedlen som är inkompatibla med bivalirudin vid högre koncentrationer är: dobutaminhydroklorid, famotodin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam och prometazin HCl.

Kontraindikationer

Angiox är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, eller mot hirudiner
- aktiv blödning eller ökad blödningsrisk på grund av hemostasrubbningar och/eller irreversibla koagulationsrubbningar
- svår okontrollerad hypertoni
- subakut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och dialysberoende patienter.
(se avsnitt 4.3 i produktresumén).

Dosering

Patienter som genomgår PCI, inklusive patienter med ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär PCI

Den rekommenderade dosen bivalirudin för patienter som genomgår PCI är en intravenös bolusdos på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme under hela ingreppets längd som minst. Infusionen på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme kan fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI och med en reducerad dos på 0,25 mg/kg kroppsvikt/timme i ytterligare 4–12 timmar när det är kliniskt befogat. Hos STEMI-patienter ska infusionen på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI och fortsätta med en reducerad dos på 0,25 mg/kg/timme i ytterligare 4–12 timmar när det är kliniskt befogat (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Om den medicinskt behandlade patienten går vidare till PCI administreras ytterligare en bolus på 0,5 mg/kg av bivalirudin innan åtgärden genomförs och infusionen ökas till 1,75 mg/kg/timme under hela ingreppets längd.

Efter PCI-ingreppet kan infusion fortsätta med den lägre dosen 0,25 mg/kg/timme under 4–12 timmar om kliniskt behov föreligger.

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

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

För att säkerställa lämplig administrering av bivalirudin ska det fullständigt upplösta, färdigberedda koncentratet och den spädda lösningen blandas noga före administrering (se avsnitt 6.6). Bolusdosen ska administreras snabbt intravenöst för att säkerställa att patienten får hela bolusdosen före ingreppet.

Intravenösa infusions slangar ska förberedas med bivalirudin för att säkerställa kontinuerlig läkemedelsinfusion efter bolustillförsel.

Infusionsdosen ska initieras omedelbart efter att bolusdosen har administrerats för att säkerställa tillförsel till patienten före ingreppet, och ska fortgå oavbrutet under tiden ingreppet pågår. Säkerhet och effekt av en bolusdos bivalirudin utan påföljande infusion har inte studerats och rekommenderas inte även om en kort PCI planeras.

En ökning av den aktiverade koagulationstiden (ACT) kan användas som en indikation på att en patient har fått bivalirudin.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

(Fullständig information om dosering finns i avsnitt 4.2 i produktresumén.)

Hållbarhet

4 år

Färdigberett koncentrat: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 2–8 °C. Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25 °C. Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.