

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Angiox 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 250 mg bivalirudina.

Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 50 mg bivalirudina.

Nakon razrjeđivanja 1 ml sadrži 5 mg bivalirudina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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 klopidogetrelom.

4.2 Doziranje i način primjene

Angiox treba primijeniti liječnik s iskustvom u akutnoj koronarnoj skrbi ili u postupcima koronarne intervencije.

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/sat 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 od 0,25 mg/kg tjelesne težine/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 brзом intravenskom injekcijom kako bi se osiguralo da cijeli bolus dosegne ciljna tkiva bolesnika prije početka postupka.

Liniju za intravensku infuziju treba prethodno napuniti bivaliridinom 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.

ACT vrijednosti nakon 5 minuta bolusa bivalirudina prosječno su 365 +/- 100 sekundi. Ako je 5-minutni ACT manji od 225 sekundi, treba primijeniti drugi bolus (dozu) od 0,3 mg/kg.

Kad je ACT vrijednost veća od 225 sekundi, nije potreban daljnji nadzor, pod uvjetom da je infuzijska doza od 1,75 mg/kg/sat ispravno primijenjena.

Kada se uoči nedostatan porast ACT-a, potrebno je uzeti u obzir medikacijsku pogrešku poput, primjerice, neodgovarajućeg miješanja lijeka Angiox ili kvarova na opremi za intravensku infuziju.

Arterijska uvodnica može se odstraniti 2 sata nakon prestanka infuzije bivalirudina bez nadzora antikoagulacije.

Primjena s drugom antikoagulantom terapijom

U bolesnika sa STEMI infarktom koji su podvrgnuti primarnoj PCI, standardna dodatna terapija prije hospitalizacije treba uključivati klopido­gre­l i može uključivati ranu terapiju nefrakcioniranim heparinom (vidjeti dio 5.1).

Angiox se može dati bolesniku 30 minuta nakon prekida terapije nefrakcioniranim heparinom primijenjenim intravenski, ili 8 sati nakon prekida terapije niskomolekularnog heparina primijenjenog supkutano.

Angiox se može koristiti zajedno s inhibitorima GP IIb/IIIa. Za dodatne informacije o korištenju bivalirudina sa ili bez inhibitora GP IIb/IIIa vidjeti dio 5.1.

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.

Bolesnike s oštećenjem bubrega treba pomno nadzirati na pojavu kliničkih znakova krvarenja tijekom PCI postupka jer je klirens bivalirudina u tih bolesnika smanjen (vidjeti dio 5.2).

Ako je 5-ominutni ACT manji od 225 sekundi, potrebno je primijeniti drugu bolus dozu od 0,3 mg/kg a ACT ponovno provjeriti 5 minuta nakon primjene druge bolus doze.

Kada se uoči nedostatan porast ACT-a, treba uzeti u obzir mogućnost medikacijske pogreške poput primjerice neodgovarajućeg miješanja lijeka Angiox ili kvarova na intravenskoj infuzijskoj opremi.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da je metabolizam bivalirudina kroz jetru ograničen, stoga sigurnost i djelotvornost bivalirudin nisu posebno proučavani u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starija populacija

Kod starijih bolesnika je potreban pojačan oprez od velikog rizika od krvarenja budući se s godinama starosti smanjuje bubrežna funkcija. Prilagodbu doze za tu dobnu skupinu treba temeljiti na bubrežnoj funkciji.

Pedijatrijska populacija

Trenutno nema indikacija za primjenu Angiox-a u djece mlađe od 18 godina i ne mogu se dati preporuke o doziranju. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

Način primjene

Angiox je namijenjen intravenskoj primjeni.

Angiox treba prvo rekonstituirati da se dobije otopina od 50 mg/ml bivalirudina. Rekonstituirani materijal treba nadalje dodatno razrijediti u ukupnom volumenu od 50 ml kako bi se dobila otopina od 5 mg/ml bivalirudina.

Rekonstituirani i razrijeđeni lijek treba dobro promiješati prije primjene.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 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.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Angiox nije namijenjen intramuskularnoj uporabi. Ne primjenjivati intramuskularno.

Krvarenje

Tijekom liječenja, mora se obratiti pozornost na znakove i simptome krvarenja u bolesnika, pogotovo ako se bivalirudin daje u kombinaciji s drugim antikoagulansom (vidjeti dio 4.5). Iako se većina krvarenja povezana s bivalirudinom pojavljuje na arterijskom ubodnom mjestu, u bolesnika podvrgnutih PCI-ju, krvarenje se može pojaviti na bilo kojem mjestu tijekom liječenja. Neobjašnjena smanjenja hematokrita, hemoglobina ili krvnog tlaka mogu ukazati na krvarenje. Liječenje treba prekinuti ako se primijeti ili sumnja na krvarenje.

Ne postoji poznati antidot na bivalirudin, no njegov učinak brzo prolazi ($T_{1/2}$ je 25 ± 12 minuta).

Produžene infuzije bivalirudina nakon PCI-ja u preporučenim dozama nisu povezane s povišenom stopom krvarenja (vidjeti dio 4.2).

Istovremena primjena inhibitora trombocita ili antikoagulansa

Može se očekivati da kombinirana primjena antikoagulansa povećava opasnost od krvarenja (vidjeti dio 4.5). Potrebno je redovito nadzirati kliničke i biološke parametre hemostaze, kada se bivalirudin kombinira s inhibitorom trombocita ili antikoagulansom.

U bolesnika koji uzimaju varfarin, a liječeni su bivalirudinom, potrebno je se razmotriti mjerenje INR-a (International Normalised Ratio, međunarodni normalizirani omjer) kako bi se osiguralo da se nakon prestanka liječenja bivalirudinom INR vrati na razinu jednaku onoj prije liječenja.

Preosjetljivost

U kliničkim ispitivanjima reakcije preosjetljivosti alergijske vrste prijavljene su manje često ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$). Za ovakve reakcije, potrebno je izvršiti potrebne pripreme. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju pojave šoka treba se primijeniti hitno standardno liječenje šoka. Anafilaksija, uključujući anafilaktični šok sa smrtonosnim ishodom prijavljena je vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$) u postmarketinškom ispitivanju (vidjeti dio 4.8).

Protutijela na bivalirudin koja su nastala kao posljedica liječenja, rijetka su i nisu bila povezana s kliničkom slikom alergijskih ili anafilaktičnih reakcija. Potreban je oprez u bolesnika prethodno liječenih lepirudinom koji su razvili protutijela na lepirudin.

Akutna tromboza stenta

Akutna tromboza stenta (<24 sati) opažena je u bolesnika sa STEMI-jem kod kojih je učinjena primarna PCI te je liječena je revaskularizacijom ciljne krvne žile (Target Vessel Revascularisation, TVR), (vidjeti dio 4.8 i 5.1). Većina tih slučajeva nije imala smrtonosni ishod. Taj povećani rizik od

akutne tromboze stenta opažen je tijekom prvih 4 sata nakon kraja postupka u bolesnika koji su prekinuli infuziju bivalirudina na kraju postupka ili nastavili dobivati infuziju smanjenom dozom od 0,25 mg/kg/h (vidjeti dio 4.2). Bolesnici trebaju ostati barem 24 sata u ustanovi koja opremljena za liječenje ishemijskih komplikacija i trebaju biti pažljivo monitorirani nakon primarnog PCI-ja radi znakova i simptoma ishemije miokarda.

Brahiterapija

Tijekom postupaka gama brahiterapije i liječenja lijekom Angiox opaženo je intraproceduralno stvaranje tromba.

Tijekom postupaka beta brahiterapije Angiox treba koristiti s oprezom.

Pomoćna tvar

Angiox sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su s inhibitorima trombocita, uključujući acetilsalicilnu kiselinu, tiklopidin, klopidoogrel, abiciksimaab, eptifibatid i tirofiban. Rezultati ne ukazuju na farmakodinamičke interakcije s ovim lijekovima.

Prema onome što je poznato o mehanizmu njihovog djelovanja, kombiniranom uporabom antikoagulanasa (heparin, varfarin, trombolitici ili antitrombocitni lijekovi) može se očekivati povećati rizik od krvarenja.

U svakom slučaju, kad se bivalirudin kombinira s inhibitorom trombocita ili antikoagulansom, potrebno je redovito nadzirati kliničke i biološke parametre hemostaze.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni bivalirudina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama nedostatan su za konačan zaključak o učinku na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili neonatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Angiox se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje bivalirudinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bivalirudin u majčino mlijeko. Angiox se mora primjenjivati oprezno kod majki koje doje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Angiox ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

- Najčešće ozbiljne i smrtonosne nuspojave su veliko krvarenje (krvarenje na pristupnom mjestu i krvarenje koje nije na pristupnom mjestu, uključujući intrakranijalno krvarenje) i preosjetljivost

uključujući anafilaktički šok. Tromboza koronarne arterije i tromboza koronarnog stenta s infarktom miokarda te tromboza katetera rijetko su zabilježene. Pogreške prilikom primjene lijeka mogu uzrokovati smrtonosnu trombozu.

- U bolesnika koji primaju varfarin primjenom bivalirudina povećava se INR.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave bivalirudina identificirane u ispitivanjima HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 i tijekom postmarketinškog iskustva navedene su prema klasifikaciji organskih sustava u tablici 1.

Tablica 1. Nuspojave bivalirudina iz ispitivanja HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 i postmarketinškog iskustva

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		smanjen hemoglobin	trombocitopenija, anemija		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost, uključujući anafilaktičku reakciju i šok, uključujući prijave o smrtnom ishodu		
Poremećaji živčanog sustava			glavobolja	intrakranijalno krvarenje	
Poremećaji oka				intraokularno krvarenje	
Poremećaji uha i labirinta				krvarenje iz uha	
Srčani poremećaji				tamponada srca, perikardijalno krvarenje, infarkt miokarda, tromboza koronarne arterije, bradikardija, ventrikularna tahikardija, angina pectoris, bolovi u prsima	
Krvožilni poremećaji	malo krvarenje na bilo kojem mjestu	veliko krvarenje na bilo kojem mjestu uključujući i prijave o smrtnom ishodu	hematom, hipotenzija	tromboza koronarnog stenta uključujući i prijave smrtonosnog ishoda ^c tromboza uključujući prijave smrtonosnog ishoda, arteriovenska fistula, kateterska tromboza, vaskularna pseudoaneurizma	kompartment sindrom ^{a, b}

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			epistaksa, hemoptiza, faringealno krvarenje	pulmonalno krvarenje, dispneja ^a	
Poremećaji probavnog sustava			gastrointestinalno krvarenje (uključujući hematemezu, melenu, ezofagealno krvarenje, analno krvarenje), retroperitonealno krvarenje, gingivalno krvarenje, mučnina	peritonealno krvarenje, retroperitonealni hematom, povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		ekhimioza		osip, urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				bol u leđima, preponska bol	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			hematurija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		krvarenje na pristupnom mjestu, hematoma od ≥5 cm na mjestu uboda u krvnu žilu, hematoma od <5 cm na mjestu uboda u krvnu žilu		reakcije na mjestu injekcije (nelagoda na mjestu ubrizgavanja, bol na mjestu ubrizgavanja, reakcija na mjestu uboda)	
Pretrage				povećan INR ^d	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				Reperfuzijska ozljeda (bez obnove protoka ili sporog protoka), Kontuzija	

a. Nuspojave identificirane u postmarketinškom iskustvu

b. Kompartiment sindrom bio je, prema postmarketinškom iskustvu, zabilježen kao komplikacija hematoma podlaktice nakon primjene bivalirudina radijalnim pristupom

c. Više detalja u vezi s trombozom stenta prikazano je u dijelu 4.8: Ispitivanje HORIZONS (bolesnici sa STEMI-jem na kojima se provodi primarni PCI). Za upute o nadzoru akutne tromboze stenta pogledajte dio 4.4.

d. Dio 4.4 opisuje mjere opreza za nadzor INR kada se bivalirudin primjenjuje istovremeno s varfarinom.

Opis odabranih nuspojava

Hemoragija

U svim kliničkim ispitivanjima podaci o krvarenju sakupljeni su odvojeno od nuspojava na lijek i prikazani su u sažetku u tablici 6 zajedno s definicijama krvarenja upotrijebljenih za pojedino ispitivanje.

Ispitivanje HORIZONS (bolesnici sa STEMI-jem na kojima se provodi primarni PCI)

Trombociti, krvarenje i zgrušavanje

Velika i mala krvarenja često su se pojavljivala u ispitivanju HORIZONS ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Incidencija velikih i malih krvarenja bila je značajno manja u bolesnika liječenih bivalirudinom naspram bolesnika liječenih heparinom i inhibitorom GP IIb/IIIa. Incidencija velikog krvarenja prikazana je u tablici 6. Velika krvarenja najčešće su se javljala na mjestu uboda, odnosno uvodnice. Najučestaliji događaj bio je hematoma < 5 cm na mjestu uboda.

Trombocitopenija je u ispitivanju HORIZONS prijavljena u 26 (1,6%) bolesnika liječenih bivalirudinom i u 67 (3,9%) bolesnika liječenih heparinom i inhibitorom GP IIb/IIIa. Svi bolesnici liječeni bivalirudinom primali su istovremeno i acetilsalicilatnu kiselinu, svi osim jednog primali su klopogrel, a njih je 15 također primalo inhibitor GP IIb/IIIa.

ACUITY ispitivanje (bolesnici s nestabilnom anginom/infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI))

Sljedeći su podaci temeljeni na kliničkom ispitivanju s bivalirudinom u 13 819 bolesnika s ACS-om; 4612 bolesnika bilo je randomizirano na terapiju samo bivalirudinom, 4604 bilo je randomizirano za primanje bivalirudina i inhibitora GP IIb/IIIa, a 4603 bilo je randomizirano na ili nefrakcionirani heparin ili enoksaparin s inhibitorom GP IIb/IIIa. U usporedbi s muškim ili mlađim bolesnicima, nuspojave su bile učestalije u žena i bolesnika starijih od 65 godina u obje uspoređivane grupe ispitanika (liječeni bivalirudinom ili heparinom).

Otprilike 23,3% bolesnika koji su primali bivalirudin imalo je najmanje jedan štetan događaj, dok je u 2,1% bolesnika došlo do nuspojava. Nuspojave na bivalirudin navedene su prema klasifikaciji organskih sustava u tablici 1.

Trombociti, krvarenje i zgrušavanje

U ACUITY ispitivanju podaci o krvarenju sakupljeni su odvojeno od nuspojava.

Veliko krvarenje u ispitivanju definirano je kao jedno od sljedećih: intrakranijalno, retroperitonealno, intraokularno, krvarenje na pristupnom mjestu koje je zahtijevalo radiološku ili kiruršku intervenciju, hematoma na ubodnom mjestu promjera ≥ 5 cm, smanjenje koncentracije hemoglobina od ≥ 4 g/dl bez očitog izvora krvarenja, smanjenje koncentracije hemoglobina od ≥ 3 g/dl s očitim izvorom krvarenja, ponovna operacija zbog krvarenja ili uporaba bilo kojeg krvnog pripravka za transfuziju. Malo krvarenje definirano je kao pojava krvarenja koja nije zadovoljila kriterije za veliko krvarenje. Mala krvarenja pojavljivala su se vrlo često ($\geq 1/10$), a velika krvarenja često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Stope većih krvarenja prikazane su u tablici 6 za ITT («intention to treat») populaciju i u tablici 7 za bolesnike prema planu ispitivanja (bolesnici koji su dobivali klopogrel i acetilsalicilatnu kiselinu). Velika i mala krvarenja bila su značajno manje učestala u grupi bolesnika koji su primali samo bivalirudin, naspram grupe ispitanika liječene heparinom s inhibitorom GP IIb/IIIa te grupe ispitanika liječene bivalirudinom s inhibitorom GP IIb/IIIa. Slična smanjenja krvarenja opažena su u bolesnika koji su bili prebačeni s liječenja temeljenog na heparinu na bivalirudin (N = 2078).

Velika krvarenja najčešće su se javljala na mjestu uboda, odnosno uvodnice. Druga, manje učestala mjesta krvarenja s više od 0,1% (manje često) krvarenja uključila su “druga” ubodna mjesta, retroperitonealno, gastrointestinalno, uho, nos ili grlo.

Trombocitopenija je registrirana u 10 bolesnika liječenih bivalirudinom koji su sudjelovali u ispitivanju ACUITY (0,1%). Većina ovih bolesnika istovremeno je primila acetilsalicilatnu kiselinu i klopogrel, a 6 od 10 bolesnika dobivali su i inhibitor GP IIb/IIIa. Nije bilo smrtnosti u ovih bolesnika.

Ispitivanje REPLACE-2 (bolesnici u kojih se provodi PCI-ju)

Sljedeći podaci temeljeni su na kliničkom ispitivanju bivalirudina u 6000 bolesnika u kojih se provodi PCI-ju, od kojih je polovica liječena bivalirudinom (REPLACE-2). U usporedbi s muškim ili mlađim bolesnicima, nuspojave su bile učestalije u žena i bolesnika starijih od 65 godina u obje uspoređivane grupe ispitanika - liječeni bivalirudinom ili heparinom.

Otpriblike 30% bolesnika koji su primali bivalirudin imalo je najmanje jedan štetan događaj, dok je u 3% bolesnika došlo do nuspojava. Nuspojave bivalirudina navedene su prema klasifikaciji organskih sustava u tablici 1.

Trombociti, krvarenje i zgrušavanje

U REPLACE-2 ispitivanju podaci o krvarenju sakupljeni su odvojeno od nuspojava. Stope velikih krvarenja u ispitivanoj populaciji s namjerom liječenja (ITT) prikazane su u tablici 6.

Veliko krvarenje definirano je kao pojava bilo kojeg od sljedećeg: intrakranijalno krvarenje, retroperitonealno krvarenje, gubitak krvi za koje je potrebna transfuzija od najmanje dvije jedinice pune krvi ili koncentrata eritrocita, ili krvarenje koje je uzrokovalo pad hemoglobina za više od 3 g/dl, ili pad hemoglobina za više od 4 g/dl (ili hematokrita od 12%) bez identificiranja mjesta krvarenja. Malo krvarenje definirano je kao pojava krvarenja koja nije zadovoljila kriterije za veliko krvarenje. Mala krvarenja pojavljivala su se vrlo često ($\geq 1/10$), a velika krvarenja pojavljivala su se često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Oboje, mala i velika krvarenja, bila su značajno manje učestala u grupi bolesnika liječenih bivalirudinom nego u uspoređivanoj grupi ispitanika liječenih heparinom s inhibitorom GP IIb/IIIa. Velika krvarenja najčešće su se pojavila na mjestu uboda, odnosno uvodnice. Druga manje učestala uočena mjesta krvarenja s više od 0,1% (manje često) krvarenja uključila su "druga" ubodna mjesta, retroperitonealno, gastrointestinalno, uho, nos ili grlo.

U ispitivanju REPLACE-2 trombocitopenija se pojavila u 20 bolesnika liječenih bivalirudinom (0,7%). Većina ovih bolesnika istovremeno je primila acetilsalicilatnu kiselinu i klopidoogrel, a 10 od 20 bolesnika su također dobivali i inhibitor GP IIb/IIIa. Nije bilo smrtnosti u ovih bolesnika.

Akutni srčani događaji

Ispitivanje HORIZONS (bolesnici sa STEMI-jem na kojima se provodi primarni PCI)

Sljedeći su podaci temeljeni na kliničkom ispitivanju s bivalirudinom u bolesnika sa STEMI-jem u kojih se provodi primarni PCI; 1800 bolesnika je randomizirano samo za bivalirudin, 1802 bolesnika je randomizirano za heparin s inhibitorom GP IIb/IIIa. Ozbiljne nuspojave prijavljene su češće u grupi liječenoj heparinom s GP IIb/IIIa, nego u grupi ispitanika koja je dobivala bivalirudin.

Ukupno 55,1% bolesnika koji su primali bivalirudin imalo je najmanje jedan štetan događaj, dok je u 8,7% bolesnika došlo do nuspojava na lijek. Nuspojave bivalirudina navedene su po klasifikaciji organskih sustava u tablici 1. Incidencija tromboze stenta unutar prva 24 sata u bolesnika koji su dobivali bivalirudin bila je 1,5% naspram 0,3% bolesnika koji su dobivali UFH s inhibitorom GP IIb/IIIa ($p=0,0002$). Došlo je do dva smrtna događaja nakon akutne tromboze stenta, po jedan u svakoj grupi ispitanika. Incidencija tromboze stenta između 24 sata i 30 dana bila je 1,2% u bolesnika koji su primali bivalirudin naspram 1,9% u bolesnika koji su primali UFH s inhibitorom GP IIb/IIIa ($p=0,1553$). Nakon subakutne tromboze stenta bilo je ukupno 17 smrtnih slučajeva, 3 u bivalirudin grupi ispitanika i 14 u grupi ispitanika UFH s GP IIb/IIIa. Nije bilo statistički značajne razlike u stopama tromboze stenta između grupa liječenih ispitanika nakon 30 dana ($p=0,3257$) i 1 godine ($p=0,7754$).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima bilo je prijavljeno predoziranje u iznosu do 10 puta od preporučene doze. Također je prijavljena pojedinačna doza bolusa bivalirudina do 7,5 mg/kg. U nekim izvješćima o predoziranju, opaženo je krvarenje.

U slučajevima predoziranja liječenje bivalirudinom treba odmah prekinuti te pažljivo nadzirati bolesnika radi znakova krvarenja.

Ako se pojavi veliko krvarenje, liječenje bivalirudinom treba odmah prekinuti. Nema poznatog antidota na bivalirudin, međutim, bivalirudin se može odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, izravni inhibitori trombina, ATK oznaka: B01AE06.

Mehanizam djelovanja

Angiox sadrži bivalirudin, izravan i specifičan inhibitor trombina koji se veže i na katalitičko mjesto i na vanjsko anionsko mjesto vezanja slobodnog trombina kao i trombina vezanog u ugrušku.

Trombin ima središnju ulogu u trombotičkom procesu, djelujući na cijepanje fibrinogena na monomere fibrina i aktivirajući faktor XIII do faktora XIIIa, čime fibrin razvija kovalentno umreženu okosnicu koja stabilizira tromb. Trombin također aktivira faktor V i VIII pospješujući daljnje stvaranje trombina te aktivira krvne pločice, stimulira agregaciju i otpuštanje granula. Bivalirudin inhibira svaki od tih učinaka trombina.

Vezanje bivalirudina na trombin je reverzibilno, a prema tome i utjecaj na njegovu aktivnost, jer trombin polagano cijepa bivalirudin, vezu Arg₃-Pro₄ što uzrokuje uspostavljanje funkcije aktivnog mjesta trombina. Stoga bivalirudin početno djeluje kao potpun, nekompetitivni inhibitor trombina, ali vremenom postaje kompetitivni inhibitor omogućavajući početno inhibiranim molekulama trombina i drugim supstratima zgrušavanja da međusobno djeluju i omoguće koagulaciju, ako je to potrebno.

In vitro ispitivanja pokazala su da bivalirudin inhibira, kako topiv (slobodan) tako i vezani trombin (u ugrušku). Bivalirudin ostaje aktivan i nije neutraliziran tvarima oslobođenim iz trombocita.

In vitro ispitivanja također su pokazala da bivalirudin, ovisno o koncentraciji, produljuje aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), trombinsko vrijeme (TV) i protrombinsko vrijeme (PV) normalne ljudske plazme te da bivalirudin ne inducira agregaciju krvnih pločica kao odgovor na serum bolesnika koji imaju povijest sindroma heparinom prouzročene trombocitopenije/tromboze.

U zdravih dobrovoljaca i bolesnika, bivalirudin pokazuje antikoagulantnu aktivnost koja je ovisna o dozi i koncentraciji, što se očituje produljenjem ACT-a, APTV-a, PV-a, INR-a, ITV-a. Intravenska primjena bivalirudina pokazuje mjerljivu antikoagulantnu aktivnost unutar nekoliko minuta.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak bivalirudina može se procijeniti mjerama za antikoagulantnu aktivnost uključujući i ACT. ACT vrijednost je u pozitivnoj korelaciji s dozom i koncentracijom primijenjenog bivalirudina u plazmi. Podaci u 366 bolesnika pokazuju da istovremena primjena inhibitora GP IIb/IIIa ne utječe na ACT.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička su ispitivanja pokazala da bivalirudin omogućava adekvatnu antikoagulaciju tijekom PCI procedura.

Ispitivanje HORIZONS (bolesnici sa STEMI-jem u kojih se provodi primarni PCI)

Ispitivanje HORIZONS bilo je prospektivno, jednostruko slijepo, randomizirano, multicentrično ispitivanje u dvije grupe ispitanika, u svrhu utvrđivanja sigurnosti i djelotvornosti bivalirudina u bolesnika sa STEMI-em u kojih se primjenjuje strategija primarnog PCI-ja ugrađivanjem stenta s polagano otpuštajućim paklitakselom (TAXUS™) ili identičnim metalnim stentom bez lijeka (Express2™). Randomizirano je ukupno 3602 bolesnika koji su primali ili bivalirudin (1800 bolesnika), ili nefrakcionirani heparin s inhibitorom GP IIb/IIIa (1802 bolesnika). Svi su bolesnici dobivali acetilsalicilatnu kiselinu i klopidoogrel, a dvostruko je više bolesnika (otprilike 64%) dobivalo udarnu dozu klopidoogrela od 600 mg nego udarnu dozu klopidoogrela od 300 mg. Otprilike 66% bolesnika prethodno je liječeno nefrakcioniranim heparinom.

Primijenjena doza bivalirudina u ispitivanju HORIZONS bila je ista kao i za ispitivanje REPLACE-2 (bolus od 0,75 mg/kg nakon čega je uslijedila infuzija od 1,75 mg/kg tjelesne težine/sat). Ukupno 92,9% liječenih bolesnika prošlo je primarnu PCI kao njihovu primarnu strategiju liječenja.

Analiza i rezultati 30-dnevnog ispitivanja HORIZONS za cjelokupnu (ITT) populaciju prikazani su u tablici 2. Rezultati za 1 godinu bili su sukladni s rezultatima za 30 dana.

Definicije krvarenja i ishoda ispitivanja HORIZONS prikazani su u tablici 6.

Tablica 2. Rezultati 30-dnevnog ispitivanja HORIZONS (populacija s namjerom liječenja)

Ishod	Bivalirudin (%)	Nefrakcionirani heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (%)	Relativan rizik [95% CI]	p-vrijednost*
	N = 1800	N = 1802		
Kompozitni za 30 dana				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Veliko krvarenje ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Komponente ishemije				
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Ponovni infarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revaskularizacija ishemične ciljne žile	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Moždani udar	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*p-vrijednost za superiornost ¹ Veliki srčani štetni događaj (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events (MACE))

definiran je kao pojava jednog od sljedećeg: smrt, ponovni infarkt, moždani udar ili revaskularizacija ishemične ciljane žile.² Veliko krvarenje definirano je uporabom ljestvice krvarenja ACUITY.

ACUITY ispitivanje (bolesnici s nestabilnom anginom/infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI))

ACUITY je bilo prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje bivalirudina s inhibitorom ili bez inhibitora GP IIb/IIIa (grupa B, odnosno, grupa C) naspram nefrakcioniranog heparina ili enoksaparina s inhibitorom GP IIb/IIIa (grupa A) u 13.819 visokorizičnih AKS bolesnika.

U grupama B i C ispitivanja ACUITY preporučena doza bivalirudina bila je kako slijedi: početni postrandomizacijski intravenski bolus od 0,1 mg/kg, nakon čega je uslijedila kontinuirana intravenskainfuzija od 0,25 mg/kg/sat tijekom angiografije ili kako je to zahtijevala klinička slika.

Za bolesnike kod kojih se vršio PCI primijenjen je dodatni intravenski bolus od 0,5 mg/kg bivalirudina, a brzina intravenske infuzije povišena je na 1,75 mg/kg/sat.

Grupi ispitanika A u ispitivanju ACUITY bio je dan nefrakcionirani heparin ili enoksaparin u skladu s relevantnim smjernicama liječenja ACS-a u bolesnika s nestabilnom anginom i NSTEMI. Bolesnici u okviru grupa A i B također su bili randomizirani na primjenu inhibitora GP IIb/IIIa; ili unaprijed u vrijeme randomizacije (prije angiografije) ili u vrijeme PCI-ja. Ukupno 356 (7,7%) bolesnika randomizirano u grupu C također je dobivalo inhibitor GP IIb/IIIa.

Visokorizični bolesnici u ACUITY populaciji čije su karakteristike zahtijevale angiografiju u roku od 72 sata bili su proporcionalno raspodijeljeni u sve tri grupe ispitanika. Otprilike 77% bolesnika imalo je rekurentnu ishemiju, otprilike 70% imalo je dinamičke promjene EKG-a ili povišene srčane biološke markere, otprilike 28% imalo je dijabetes, a otprilike 99% bolesnika podvrgnuto je angiografiji u roku od 72 sata.

Nakon angiografske procjene, bolesnike se trijažiralo za konzervativno liječenje (33%), PCI skupinu (56%) ili CABG (11%). Dodatna antitrombotična terapija korištena u ispitivanju obuhvatila je acetilsalicilatnu kiselinu i klopidoogrel.

Primarna analiza i rezultati ACUITY za 30 dana i 1 godinu sveukupne populacije (ITT) te bolesnike koji su primali acetilsalicilatnu kiselinu i klopidoogrel prema planu ispitivanja (prije angiografije ili prije PCI-ja) prikazani su u tablicama 3 i 4.

Table 3. Ispitivanje ACUTY: 30-dnevne i 1-godišnje razlike rizika za ishemijski kompozitni ishod i njegovih komponenata za cjelokupnu populaciju (ITT)

	Cjelokupna populacija (ITT)				
	Grupa A UFH/enoks + inhibitor GP IIb/IIIa (N=4603) %	Grupa B bival + inhibitor GP IIb/IIIa (N=4604) %	B – A Razlika rizika (95% CI)	Grupa C samo bival (N=4612) %	C – A Razlika rizika (95% CI)
30 dana					
Kompozitna ishemija	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Smrt	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
IM	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Neplanirana revaskularizacija	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 godina					
Kompozitna ishemija	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Smrt	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
IM	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Neplanirana revaskularizacija	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Table 4. Ispitivanje ACUTITY: 30-dnevne i 1-godišnje razlike rizika za ishemijski kompozitni ishod i njegovih komponenata u bolesnika koji su dobivali acetilsalicilatnu kiselinu i klopido­grel prema planu ispitivanja*

	Bolesnici koji su primali acetilsalicilatnu kiselinu i klopido­grel prema planu ispitivanja*				
	Grupa A UFH/enoks + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2842) %	Grupa B Bival + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2924) %	B – A Razlika rizika (95% CI)	Grupa C samo bival (N=2911) %	C – A Razlika rizika (95% CI)
30 dana					
Kompozitna ishemija	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Smrt	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
IM	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Neplanirana revaskularizacija	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 godina					
Kompozitna ishemija	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Smrt	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
IM	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Neplanirana revaskularizacija	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopido­grel prije angiografije ili PCI-ja

Incidencija krvarenja, prema ljestvicama ACTIVITY i TIMI, do 30 dana u populaciji s namjerom liječenja (ITT) prikazana je u tablici 6. Incidencija krvarenja, prema ljestvicama ACTIVITY i TIMI za 30 dana za populaciju prema planu ispitivanja prikazana je u tablici 7. Prednost bivalirudina prema terapiji UFH/enoksaparin plus inhibitor GP IIb/IIIa obzirom na krvarenja opažena je samo u grupi monoterapije bivalirudinom.

Ispitivanje REPLACE-2 (bolesnici koji se podvrgavaju PCI)

Tridesetodnevni rezultati (REPLACE-2) istraživanja, prikazani su u tablici 5. Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s preko 6000 bolesnika podvrgnutih PCI, koje je temeljeno na četverostrukim i trostrukim ishodima. Definicije krvarenja i ishodi ispitivanja REPLACE-2 prikazani su u tablici 6.

Tablica 5. Rezultati ispitivanja REPLACE-2: 30-dnevni ishodi (populacija s namjerom liječenja (ITT) i populacija prema planu ispitivanja)

Ishod	Namjera liječenja		Prema planu ispitivanja	
	bivalirudin (N=2994) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N=3008) %	bivalirudin (N=2902) %	heparin + GP IIb/IIIa inhibitor (N=2882) %
Četverostruki ishod	9,2	10,0	9,2	10,0
Trostruki ishod*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponente:				
Smrt	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarkt miokarda	7,0	6,2	7,1	6,4
Veliko krvarenje** (nije temeljeno na TIMI kriterijima -vidjeti dio 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Hitna revaskularizacija	1,2	1,4	1,2	1,3

* isključuje glavne komponente krvarenja. **p<0,001

Tablica 6. Stope velikih krvarenja u 30-dnevnim ishodima kliničkih ispitivanjima s bivalirudinom u populaciji s namjerom liječenja.

	Bivalirudin (%)			Bival + inhibitor GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enoks ¹ + inhibitor GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 3008	N = 4603	N = 1802
Veliko krvarenje definirano planom ispitivanja	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI Veliko (ne-CABG) krvarenje	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoksaparin je upotrijebljen kao komparator samo u ispitivanju ACUITY.

Tablica 7. Ispitivanje ACUITY; krvarenja unutar 30 dana za populaciju bolesnika koji su primali acetilsalicilatnu kiselinu i klopidogetrel prema planu ispitivanja*

	UFH/enoks + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2842) %	Bival + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2924) %	Samo bival (N=2911) %
Ljestvica velikog krvarenja ACUITY	5,9	5,4	3,1
Ljestvica velikog krvarenja TIMI	1,9	1,9	0,8

*klopidogetrel prije angiografije ili PCI-ja

Definicije krvarenja

Veliko krvarenje ispitivanja **REPLACE-2** definirano je kao pojava bilo kojeg od sljedećeg: intrakranijalno krvarenje, retroperitonealno krvarenje, gubitak krvi za koje je potrebna transfuzija od najmanje dvije jedinice pune krvi ili koncentrata eritrocita, ili krvarenje koje je uzrokovalo pad hemoglobina za više od 3 g/dl, ili pad hemoglobina za više od 4 g/dl (ili hematokrit od 12%) bez identificiranja mjesta krvarenja. **Veliko krvarenje u ispitivanju ACUITY** definirano je kao jedno od sljedećeg: intrakranijalno, retroperitonealno, intraokularno, krvarenje na mjestu pristupa koje je zahtijevalo radiološku ili kiruršku intervenciju, hematoma na mjestu uboda promjera ≥ 5 cm, smanjenje koncentracije hemoglobina od ≥ 4 g/dl bez očitog izvora krvarenja, smanjenje koncentracije hemoglobina od ≥ 3 g/dl s očitom izvorom krvarenja, reoperacija zbog krvarenja ili uporaba bilo kojeg krvnog pripravka za transfuziju. **Veliko krvarenje za ispitivanje HORIZONS** također je definirano uporabom ljestvice ispitivanja ACUITY. **Veliko krvarenje TIMI** definirano je kao intrakranijalno krvarenje ili smanjenje koncentracije hemoglobina od ≥ 5 g/dl.

Trombocitopenija uzrokovana heparinom i sindrom trombocitopenije/tromboze uzrokovan heparinom

Klinička ispitivanja s malim brojem bolesnika dala su ograničene informacije o uporabi Angioxa u bolesnika s trombocitopenijom uzrokovanom heparinom i sindromom trombocitopenije/tromboze uzrokovane heparinom.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju TMC-BIV-07-01, farmakodinamički odgovor izmjeren pomoću ACT-a bio je u skladu s ispitivanjima u odraslih. ACT se povećao u svih bolesnika - od novorođenčadi do starije djece te u odraslih - s povećanjem koncentracija bivalirudina. Podaci o odnosu ACT-a naspram koncentracije upućuju na trend niže krivulje koncentracija-odgovor u odraslih u usporedbi sa starijom djecom (od 6 godina do <16 godina) i mlađom djecom (2 godine do <6 godina), te u starije djece u usporedbi s dojenčadi (od 31 dana do <24 mjeseci) i novorođenčadi (od rođenja do 30 dana). Farmakodinamički modeli ukazali su da je taj učinak posljedica više početne vrijednosti ACT-a u novorođenčadi i dojenčadi nego u starije djece. No maksimalne vrijednosti ACT-a u svim skupinama (odrasli i sve pedijatrijske skupine) konvergiraju pri sličnoj razini blizu ACT-a od 400 sekundi. Kliničku korist ACT-a u novorođenčadi i djece treba razmotriti uz oprez vodeći računa o njihovom razvojnem hematološkom statusu.

U ispitivanju su zabilježeni trombotički događaji (9/110; 8,2%) i velika krvarenja (2/110: 1,8%). Drugi često prijavljeni štetni događaji bili su usporeni puls na stopalu, krvarenje na mjestu katetera, abnormalni puls i mučnina (8,2%, 7,3%, 6,4% odnosno 5,5%). Pet bolesnika imalo je najniži broj trombocita nakon početne vrijednosti od $<150\,000$ stanica/mm³, što predstavlja smanjenje broja trombocita od $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost. Svih 5 slučajeva bilo je povezano s dodatnim postupcima na srcu pri kojima se koristila antikoagulacija heparinom (n= 3) ili s infekcijama (n= 2). Farmakokinetička/farmakodinamička analiza populacije te model za procjenu izloženosti i štetnih događaja na temelju podataka iz navedenog ispitivanja utvrdili su da je primjena doze za odrasle u pedijatrijskih bolesnika s razinama u plazmi sličnima onima koje se postižu u odraslih bila povezana s nižim razinama trombotičkih događaja bez utjecaja na epizode krvarenja (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Procjena farmakokinetičkih svojstava bivalirudina utvrdila je linearnost u bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji i u bolesnika s ACS-om.

Apsorpcija

Biološka dostupnost bivalirudina za intravensku primjenu kompletna je i trenutna. Srednja vrijednost koncentracije bivalirudina u stanju ravnoteže nakon konstantne intravenske infuzije od 2,5 mg/kg/satu je 12,4 µg/ml.

Distribucija

Bivalirudin se brzo distribuira između plazme i ekstracelularne tekućine. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 0,1 l/kg. Bivalirudin se ne veže na proteine plazme (osim trombina) ni crvene krvne stanice.

Biotransformacija

Bivalirudin je peptid te se očekuje njegov katabolizam do sastavnih aminokiselina, koje se sakupljaju u tijelu za ponovnu uporabu. Proteaze, uključujući trombin metaboliziraju bivalirudin. Primarni metabolit, koji proizlazi iz cijepanja veze Arg₃-Pro₄ na N-terminalnom kraju sekvence trombinom, nije aktivan zbog gubitka afiniteta za katalitički aktivno mjesto na trombinu. Otprilike 20% bivalirudina izlučuje se nepromijenjeno mokraćom.

Eliminacija

Profil koncentracija-vrijeme nakon intravenske primjene dobro je opisan dvokomponentnim modelom. Eliminacija slijedi proces prvog reda s terminalnim poluvijekom od 25 ± 12 minuta u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Odgovarajući klirens otprilike je $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika bivalirudina nije bila ispitivana u bolesnika s poremećajem jetre, ali se ne očekuje da bude promijenjena jer se bivalirudin ne metabolizira jetrenim enzimima kao što su izoenzimi citokroma P-450.

Insuficijencija bubrega

Sistemske klirens bivalirudina smanjuje se s brzinom glomerularne filtracije (GFR). Klirens bivalirudina sličan je u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Klirens je smanjen za otprilike 20% u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega i 80% u bolesnika ovisnih o dijalizi (tablica 8).

Tablica 8. Farmakokinetički parametri za bivalirudin u bolesnika s normalnom i oštećenom bubrežnom funkcijom

Bubrežna funkcija (GFR)	Klirens (ml/min/kg)	Poluvijek (minute)
Normalna bubrežna funkcija (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Blago oštećena bubrežna funkcija (60-89 ml/min)	3,4	22
Umjereno oštećena bubrežna funkcija (30-59 ml/min)	2,7	34
Teško oštećena bubrežna funkcija (10-29 ml/min)	2,8	57
Bolesnici ovisni o dijalizi (nisu na dijalizi)	1,0	3,5 sati

Stariji

Farmakokinetika starijih bolesnika procijenjena je kao dio ispitivanja bubrežne farmakokinetike. Podešavanje doze za ovu starosnu grupu treba temeljiti na funkciji bubrega, vidjeti dio 4.2.

Spol

Spol ne utječe na farmakokinetiku bivalirudina.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju provedenom na 110 pedijatrijskih bolesnika (od novorođenčadi do <16 godina starosti) podvrgnutih perkutanom intravaskularnim postupcima, procijenjen je sigurnosni, farmakokinetički i farmakodinamički profil bivalirudina [TMC-BIV-07-01]. Ispitivana je doza odobrena za odrasle, intravenski bolus od 0,75 mg/kg tjelesne težine nakon kojeg slijedi infuzija od 1,75 mg/kg/sat, a farmakokinetička/farmakodinamička analiza pokazala je odgovor sličan onome u odraslih, iako je klirens bivalirudina normaliziran s obzirom na tjelesnu težinu (ml/min/kg) bio viši u novorođenčadi nego u starije djece i smanjivao se s povećanjem dobi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, ili reproduktivne toksičnosti.

Toksičnost za životinje nakon ponavljane ili kontinuirane izloženosti (1 dan do 4 tjedna kod razine izloženosti do 10 puta više od kliničke koncentracije lijeka u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže) ograničena je na pojačane farmakološke učinke. Ispitivanja usporedbe jednokratne ili ponavljane doze pokazala su da je toksičnost primarno povezana s trajanjem izloženosti. Sve nuspojave, primarne i sekundarne koje su proizašle iz prekomjerne farmakološke aktivnosti bile su reverzibilne. Nuspojave koje su proizašle iz produljenog fiziološkog stresa kao odgovora na nehomeostatsko stanje koagulacije nisu opažene nakon kratke izloženosti u odnosu na nuspojave u kliničkoj uporabi, čak i kod viših doza.

Bivalirudin je namijenjen kratkotrajnoj primjeni pa nema dostupnih podataka o njegovu dugotrajnom kancerogenom potencijalu. Bivalirudin se nije pokazao kao mutagen ili klastogen u standardnim testovima za takve učinke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol
otopina natrijevog hidroksida 2% (za podešavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Sljedeći lijekovi ne smiju se davati u istoj intravenskoj liniji s bivalirudinom jer uzrokuju mutnoću, 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. Tablica 9 prikazuje sažetak kompatibilnih i nekompatibilnih koncentracija tih spojeva. Lijekovi koji su inkompatibilni s bivalirudinom kod viših koncentracija su: dobutaminklorid, famotidin, haloperidol laktat, labetalolklorid, lorazepam i prometazinklorid.

Tablica 9. Lijekovi koji su, ovisno o koncentraciji doze, inkompatibilni s bivalirudinom.

Inkompatibilni lijekovi ovisno o koncentraciji doze	Kompatibilne koncentracije	Nekompatibilne koncentracije
dobutaminklorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
haloperidol laktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
labetalolklorid	2 mg/ml	5 mg/ml
lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
prometazinklorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 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.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2–8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Angiox se isporučuje kao liofilizirani prašak u staklenim (tip 1) bočicama od 10 ml za jednokratnu uporabu, zatvorenima čepom od butilne gume koji je ovijen aluminijskim prstenom.

Angiox je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/289/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.09.2004.
Datum posljednje obnove: 23.06.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizika, odnosno kada je omjer koristi/rizika rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Kako bi se osigurala ispravna uporaba Angioxa i izbjegle medikacijske pogreške, nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet osigurat će da svi od kojih se očekuje da će propisati/koristiti Angiox budu podučeni o doziranju i primjeni tog lijeka. Obrazovni materijal uključuje prezentaciju sa slajdovima, kartice za doziranje kao što je opisano u mjerama minimizacije rizika u RMP-u i kopiju Sažetka opisa svojstava lijeka. Obrazovni materijal koristit će se u svim zemljama članicama za početnu obuku i ponovno obrazovanje u slučajevima ako se prijavi da je doziranje vršeno samo primjenom bolusa kojeg nije slijedila infuzija.

Skup slajdova sadržavat će sljedeće ključne informacije:

- Odobrenu dozu u bolesnika kod kojih se provodi perkutana koronarna intervencija (PCI): Licenciran i odobren raspored doziranja Angioxa je intravenska (i.v.) bolus injekcija od 0,75 mg/kg tjelesne težine nakon čega odmah slijedi intravenska infuzija pri 1,75 mg/kg/sat, barem tijekom trajanja PCI-ja.

- Angiox mora biti primijenjen kao bolus doza nakon čega odmah mora slijediti intravenska infuzija, čak i ako je planirana kratka PCI procedura. Ne koristiti nerazrijeđeno.
- Za bolesnike kod kojih se provodi PCI bivalirudin MORA BITI primijenjen početno kao intravenski bolus, nakon čega odmah mora slijediti infuzija. Ovaj raspored doziranja potreban je za postizanje i održavanje plazmatske koncentracije potrebne za učinkovitu ishemičku zaštitu tijekom PCI postupka. S obzirom na kratki poluvijek bivalirudina (25 minuta), propust da se započne infuzija nakon bolusa (doze) Angioxa rezultirat će time da unutar par minuta koncentracija u plazmi bude ispod potrebne razine.
- U ImproveR registru opaženo je bolus doziranje (bez naredne infuzije) u EU kliničkoj praksi. Taj način doziranja povezan je s povećanim bolničkim događajima ishemije (MACE). Sigurnost i djelotvornost bolus doze Angioxa bez naredne doze infuzije nisu utvrđeni i ne preporučuje se čak ni kad je planiran kratki PCI postupak.
- Angiox je kontraindiciran u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (brzina glomerularne filtracije, GFR < 30 ml/min) i u bolesnika ovisnih o dijalizi.
- U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR 30-59 ml/min) brzina infuzije mora se smanjiti na 1,4 mg/kg/h. Bolus doza ostaje 0,75 mg/kg (ili 0,5 mg/kg u bolesnika koji idu na PCI nakon što su primili bivalirudin prije kateterizacije (UA/NSTEMI)).

Kartice za doziranje sadržavat će sljedeće ključne informacije:

- Angiox mora biti primijenjen kao bolus doza nakon čega odmah mora slijediti intravenska infuzija, čak i ako je planiran kratak PCI postupak.
- Ne koristiti bivalirudin bez prethodnog razrjeđivanja.
- Tabelirane informacije o doziranju prema tjelesnoj težini bolesnika.
- Angiox je kontraindiciran u bolesnika s ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom (brzina glomerularne filtracije, GFR < 30 ml/min) i bolesnika ovisnih o dijalizi .
- U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR 30-59 ml/min) brzina infuzije mora se smanjiti na 1,4 mg/kg/h. Bolus doza ostaje 0,75 mg/kg; ili 0,5 mg/kg u bolesnika koji idu na PCI nakon što su primili bivalirudin prije kateterizacije (UA/NSTEMI).
- Sažete informacije o pripremi i informacije o primjeni.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet sporazumjet će se o kartici za doziranje i komunikacijskom planu s nacionalnim nadležnim tijelom svake zemlje članice prije distribucije u dotičnu zemlju članicu.

Uporaba kartice za doziranje Angioxa preporučuje se kao brzi referentni vodič. Zdravstvenim djelatnicima preporučuje se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka Angiox za potpune informacije o doziranju.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (pakiranje od 10 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

Angiox 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju
bivalirudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica sadrži 250 mg bivalirudina.
Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 50 mg bivalirudina.
Nakon razrjeđivanja 1ml sadrži 5 mg bivalirudina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol, 2% natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Liofilizirani prašak: Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/289/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Braillovog pisma

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Angiox 250 mg prašak za koncentrat
bivalirudin
Primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Angiox 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju bivalirudin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Angiox i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Angiox
3. Kako primjenjivati Angiox
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Angiox
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. ŠTO JE ANGIOX I ZA ŠTO SE KORISTI

Angiox sadrži tvar naziva bivalirudin koja je antitrombotički lijek. Antitrombotički lijekovi su lijekovi koji sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka (tromboze).

Angiox se koristi za liječenje bolesnika:

- koji imaju bolove u prsima zbog srčanih bolesti (akutni koronarni sindrom)
- koji imaju operaciju zbog blokade u krvnim žilama (angioplastiku i/ili perkutanu koronarnu intervenciju - PCI).

2. ŠTO MORATE ZNATI PRIJE NEGO POČNETE PRIMJENJIVATI ANGIOX

Nemojte primjenjivati Angiox:

- ako ste alergični na bivalirudin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na hirudine (druge lijekove za razrjeđivanje krvi).
- ako imate, ili ste nedavno imali, krvarenje iz želuca, crijeva, mokraćnog mjehura i drugih organa, primjerice, ako ste primijetili abnormalnu pojavu krvi u stolici ili mokraći (osim od menstrualnog krvarenja).
- ako imate, ili ste imali, poteškoća sa zgrušavanjem krvi (nizak broj trombocita).
- ako imate jako visok krvni tlak.
- ako imate infekciju srčanog tkiva.
- ako imate teških problema s bubrezima ili Vam je potrebna dijaliza bubrega.

Provjerite kod liječnika ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Angiox.

- ako dođe do krvarenja (u slučaju krvarenja liječenje Angioxom se mora prekinuti). Tijekom Vašeg liječenja liječnik će provjeravati svaki znak krvarenja.

- ako ste prethodno bili liječeni lijekovima sličnim Angioxu (npr. lepirudin).
- prije nego počnete s injekcijom ili infuzijom, liječnik će Vas obavijestiti o znakovima alergijske reakcije. Takva reakcija nije česta (može zahvatiti do 1 na 100 osoba).
- ako primате radioterapiju u žilama koje dovode krv do srca (liječenje nazvano beta ili gama brahiterapija).

Nakon liječenja lijekom Angiox zbog srčanog događaja, morate ostati u bolnici tijekom najmanje 24 sata i mora Vas se nadzirati na bilo koje simptome ili znakove slične onima koji Vas podsjećaju na Vaš srčani događaj zbog čega ste i primljeni u bolnicu.

Djeca i adolescenti

- ako ste dijete (mlađi od 18 godina), ovaj lijek nije prikladan za Vas.

Drugi lijekovi i Angiox

Obavijestite svog liječnika

- ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje lijekove
- ako uzimate lijekove koji razrjeđuju krv ili lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (antikoagulanse ili antitrombotike primjerice varfarin, dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, acetilsalicilatnu kiselinu, klopidoogrel, prasurgel, tikagrelor).

Ako se daju istovremeno kad i Angiox, ti lijekovi mogu povećati opasnost od nuspojava kao što je krvarenje. Angiox bi mogao utjecati na rezultate Vašeg krvnog testa na varfarin (INR test).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Angiox se ne smije primijeniti tijekom trudnoće osim ako je jasno da je neophodan. Vaš će liječnik odlučiti je li ova terapija prikladna za Vas ili nije. Ako dojite, liječnik će odlučiti smijete li uzimati Angiox.

Upravljanje vozilima i strojevima

Poznato je da je učinak ovog lijeka kratkotrajan. Angiox se primjenjuje samo dok je bolesnik u bolnici. Prema tome, nije vjerojatno da bi ovaj lijek imao učinka na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Angiox sadrži natrij

Lijek sadrži manje od 23 mg natrija po bočici što znači da u biti "ne sadrži natrij".

3. KAKO PRIMJENJIVATI ANGIOX

Liječnik će nadzirati Vaše liječenje Angioxom. Liječnik će odlučiti koliko ćete Angioxa primiti i on će pripremiti lijek.

Primijenjena doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti liječenja koje primате.

Doziranje

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 učinaka.

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**.

Prijavljivanjem 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

THESPIIS 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 klopogrelom.

Upute za pripremu

Za pripremu i primjenu Angiox mora se upotrijebiti aseptički postupci.

Dodajte 5 ml sterilne vode za injekcije u jednu bočicu Angiox 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, labetalolklorid, 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/sat 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 brzo 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.