

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 mg bivalirudina.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.

Po redčenju 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje (prašek za koncentrat).

Bel ali sivo bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Angiox je indicirano kot antikoagulant pri odraslih bolnikih, pri katerih se bo izvedla perkutana koronarna intervencija (PCI), kot tudi pri bolnikih z miokardnim infarktom z zvišanjem intervala ST (STEMI), pri katerih se bo izvedla PCI.

Zdravilo Angiox se uporablja tudi za zdravljenje bolnikov z nestabilno angino (UA) / miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (NSTEMI), pri katerih je načrtovana urgentna ali zgodnja intervencija.

Zdravilo Angiox je treba dajati z acetilsalicilno kislino in klopidoogrelom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Angiox naj daje zdravnik, ki ima izkušnje bodisi z zdravljenjem akutnega koronarnega sindroma ali s postopki koronarne intervencije.

Odmerjanje

Bolniki, pri katerih se bo izvedla PCI, vključno z bolniki z miokardnim infarktom z zvišanjem intervala ST (STEMI), pri katerih se bo izvedla primarna PCI

Priporočeni odmerek bivalirudina pri bolnikih, pri katerih se bo izvedla PCI, je intravenski bolus 0,75 mg/kg telesne mase, ki mu takoj sledi intravensko infundiranje s hitrostjo 1,75 mg/kg telesne mase/h vsaj v času trajanja postopka. Infundiranje 1,75 mg/kg telesne mase/h se lahko nadaljuje še največ 4 ure po PCI in nato še, v skladu s kliničnimi potrebami, 4–12 ur z infundiranjem zmanjšane odmerka 0,25 mg/kg/h. Pri bolnikih s STEMI je treba infundiranje 1,75 mg/kg telesne mase/h nadaljevati še največ 4 ure po PCI in nato še, v skladu s kliničnimi potrebami, 4–12 ur z infundiranjem zmanjšane odmerka 0,25 mg/kg/h (glejte poglavje 4.4).

Bolniki po osnovni PCI morajo biti pod strogim nadzorom glede kakršnih koli znakov in simptomov, ki bi kazali na srčno ishemijo.

Bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (UA/NSTEMI)

Priporočeni odmerek bivalirudina pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS), ki se zdravijo z zdravili, je 0,1 mg/kg kot intravenski bolus, ki mu sledi infundiranje 0,25 mg/kg/h. Pri bolnikih, ki bodo v nadaljnji zdravstveni obdelavi, lahko nadaljujete z infuzijo 0,25 mg/kg/h, do 72 ur.

Če je bolnik, ki se zdravi z zdravili, napoten na PCI, je treba dati dodatni bolus 0,5 mg/kg bivalirudina pred postopkom, hitrost infundiranja pa čez celoten čas postopka povečati na 1,75 mg/kg/h. Po PCI lahko nadaljujete z dajanjem zmanjšane infuzijskega odmerka 0,25 mg/kg/h, v trajanju 4 do 12 ur, v skladu s kliničnimi potrebami.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka koronarne arterijske premostitve (CABG – »coronary artery bypass graft«) brez uporabe črpalke, je treba uporabljati intravensko infuzijo bivalirudina do začetka kirurškega posega. Tik pred izvedbo kirurškega posega je treba injicirati 0,5 mg/kg bolusni odmerek, čemur sledi intravensko infundiranje 1,75 mg/kg/h, ki poteka med posegom.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka CABG ob uporabi črpalke, morate z intravensko infuzijo bivalirudina nadaljevati do 1 ure pred operacijo, po postopku pa infuzijo prekiniti in bolnika zdraviti z nefrakcioniranim heparinom (UFH).

Da bi zagotovili ustrezno dajanje bivalirudina, je potrebno pred dajanjem popolnoma raztopljeno, rekonstituirano in razredčeno zdravilo temeljito zmešati (glejte poglavje 6.6). Bolusni odmerek je treba dati s hitrim intravenskim vbrizgom, da celotni bolusni odmerek doseže bolnika pred začetkom postopka.

Da se zagotovi stalna infuzija zdravila po infuziji bolusa, morajo biti intravenske infuzijske linije napolnjene z bivalirudinom.

Odmerek infuzije je treba sprožiti takoj po bolusnem odmerku, zagotoviti, da infundirani odmerek doseže bolnika pred postopkom, ter zagotoviti neprekinjeno dajanje med trajanjem postopka. Varnost in učinkovitost bolusnega odmerka bivalirudina brez poznejše infuzije niso ocenjevali in ni priporočen, tudi če se načrtuje kratek postopek PCI.

Kot znak, da je bolnik prejel bivalirudin, se lahko uporablja zvečan aktivirani čas strjevanja krvi (ACT- activated clotting time).

Vrednost ACT 5 minut po bolusu bivalirudina je povprečno 365 +/- 100 sekund. Če je 5-minutni ACT manjši od 225 sekund, bolniku odmerite drugi bolusni odmerek 0,3 mg/kg.

Ko vrednost ACT preseže 225 sekund, nadaljnji nadzor ni potreben, če je infuzijski odmerek 1,75 mg/kg/h dan pravilno.

Kjer ni opaziti zadostnega zvečanja ACT, je treba upoštevati možnosti napake pri dajanju zdravila, na primer nezadostno mešanje zdravila Angiox ali okvare na intravenski opremi.

Arterijsko iglo lahko odstranite dve uri po končani infuziji bivalirudina brez nadaljnjega nadzora anti-koagulacije.

Uporaba z drugimi antikoagulanti:

Pri bolnikih s STEMI, pri katerih se bo izvedla primarna PCI, mora standardna predhospitalizacijska terapija vključevati klopidogetrel, lahko pa vključuje tudi zgodnjo uporabo UFH (glejte razdelek 5.1).

Bolniki lahko začnejo prejemati zdravilo Angiox 30 minut po prekinitvi intravenskega dajanja nefrakcioniranega heparina ali 8 ur po prekinitvi subkutanega dajanja heparina z nizkomolekularno maso.

Zdravilo Angiox lahko uporabljate v kombinaciji z zaviralcem GP IIb/IIIa. Za podrobne podatke glede uporabe bivalirudina z ali brez zaviralca GP IIb/IIIa glejte poglavje 5.1.

Ledvična insuficienca

Angiox je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) in dializnih bolnikih (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka pri AKS ($0,1 \text{ mg/kg}$ za bolus/infuzija $0,25 \text{ mg/kg/h}$) ni potrebno prilagajati.

Bolniki z zmerno okvaro ledvic ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min}$), ki prestajajo PCI (ne glede na to, ali se zaradi AKS zdravijo z bivalirudinom ali ne), bi morali prejemati nižji infuzijski odmerek, ki je $1,4 \text{ mg/kg/h}$. Bolusnega odmerka ne bi smeli spreminjati glede na odmerjanje, opisano pri AKS ali PCI zgoraj.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati klinične znake krvavitve med PCI, saj je očistek bivalirudina pri teh bolnikih zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

Če je 5-minutni ACT manj kot 225 sekund, bolniku dajte drugi bolusni odmerek $0,3 \text{ mg/kg}$ in 5 minut po drugem bolusnem odmerku ponovno preverite ACT.

Kjer ni opaziti zadostnega zvečanja ACT, je treba upoštevati možnosti napake pri dajanju zdravila, na primer nezadostno mešanje zdravila Angiox ali okvare na intravenski opremi.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerkov ni potrebna. Farmakokinetične študije kažejo, da je jetrna presnova bivalirudina omejena, zato varnost in učinkovitost bivalirudina pri bolnikih z jetrno okvaro nista bili posebej preučeni.

Starejša populacija

Pri starejši populaciji je potrebno biti pozoren zaradi tveganja za povečano krvavitev zaradi s starostjo povezanega slabšega delovanja ledvic. Prilagajanje odmerkov za to starostno skupino se naredi glede na stanje delovanja ledvic.

Pediatrična populacija

Trenutno ni indikacij za uporabo zdravila Angiox pri otrocih, mlajših od 18 let, priporočil o odmerjanju pa ni mogoče dati. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo Angiox je namenjeno intravenski uporabi.

Zdravilo Angiox je potrebno najprej rekonstituirati v raztopino s 50 mg/ml bivalirudina. Rekonstituirano raztopino je potrebno nadalje razredčiti v skupno prostornino 50 ml , da je končna koncentracija bivalirudina 5 mg/ml .

Rekonstituirano in razredčeno zdravilo je treba pred uporabo temeljito zmešati.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Angiox je kontraindiciran pri bolnikih z:

- znano preobčutljivostjo na bivalirudin, katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 ali hirudine.
- aktivno krvavitvijo ali povečanim tveganjem za krvavitve zaradi motenj hemostaze ali trajnih motenj koagulacije ali obojega.
- resno nenadzorovano hipertenzijo

- subakutnim bakterijskim endokarditisom.
- hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in dializnih bolnikih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Angiox ni namenjen intramuskularni uporabi. Zdravila ne dajajte intramuskularno.

Krvavitev

Med zdravljenjem bodite pozorni na simptome in znake krvavitve pri bolnikih, še posebej, če bivalirudin kombinirate z drugim antikoagulacijskim zdravilom (glejte poglavje 4.5). Čeprav do krvavitve zaradi bivalirudina večinoma pride na mestu arterijske punktacije pri bolnikih med PCI, lahko med terapijo pride do krvavitve na kateremkoli mestu. Nepojasnjeno znižanje hematokrita, hemoglobina ali krvnega tlaka lahko kaže na krvavitev. V primeru krvavitve ali suma na krvavitev prekinite zdravljenje.

Antidota za bivalirudin ne poznamo, vendar njegovi učinki hitro popustijo ($T_{1/2}$ je 25 ± 12 minut).

Podaljšane infuzije bivalirudina po PCI v priporočenih odmerkih niso bile povezane s povečano pogostostjo krvavitev (glejte poglavje 4.2).

Sočasno dajanje z inhibitorji trombocitov ali drugimi antikoagulacijskimi zdravili

Pri kombinirani uporabi zdravil proti koagulaciji se lahko pričakuje povečanje tveganja krvavitev (glejte poglavje 4.5). Če bivalirudin kombinirate z inhibitorjem trombocitov ali antikoagulacijskim zdravilom, morate redno spremljati klinične in biološke parametre hemostaze.

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in jih zdravite z bivalirudinom, morate po koncu zdravljenja za zagotovitev povratka bivalirudina na ravni pred zdravljenjem razmisliti o opazovanju po mednarodno umerjenemu razmerju (INR).

Preobčutljivost

Pri kliničnih preskušanjih so bile občasno opažene preobčutljivostne reakcije ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$). Opravite potrebne priprave za odpravo le-teh. Bolnike poučite o prvih znakih preobčutljivostnih reakcij, kot so izpuščaji, generalizirana koprivnica, tiščanje v prsnem košu, sopenje, hipotenzija in anafilaksija. V primeru šoka uporabite trenutno veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka. V izkušnjah v obdobju trženja so zelo redko poročali o primerih anafilaksije ($\leq 1/10.000$), vključno z anafilaktičnim šokom s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Pozitivna protitelesa proti bivalirudinu zaradi zdravljenja so redka in niso povezana s kliničnimi dokazi alergijske ali anafilaktične reakcije. Bodite pozorni pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z lepirudinom in so razvili protitelesa proti lepirudinu.

Akutna tromboza stenta

Akutna tromboza stenta (< 24 ur) se pojavlja pri bolnikih s STEMI, pri katerih se izvaja primarna PCI in je bila izvedena revaskularizacija prizadete žile (TVR) (glejte poglavji 4.8 in 5.1). V večini teh primerov ni prišlo do smrtnega izida. To povečano tveganje za akutno trombozo stenta so opazili v prvih 4 urah po koncu postopka pri bolnikih, ki so prekinili infuzijo bivalirudina na koncu postopka ali nadaljevali infuzijo z zmanjšanim odmerkom 0,25 mg/kg/h (glejte poglavje 4.2). Bolniki morajo vsaj 24 ur ostati v oskrbi, kjer jih lahko oskrbijo, če pride do ishemičnih zapletov in kjer jih po primarni PCI pozorno spremljajo glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokardno ishemijo.

Brahiterapija

Med gama brahiterapevtskimi postopki z zdravilom Angiox je bila med postopkom opažena tvorba trombusa.

Med beta brahiterapevtskimi postopki zdravilo Angiox uporabljajte previdno.

Pomožna snov

Zdravilo Angiox vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, to dejansko pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcijske študije so bile izvedene z inhibitorji krvnih ploščic, vključno z acetilsalicilno kislino, tiklopidinom, klopidogetrelom, abciaksimabom, eptifibatidom ali tirofibanom. Rezultati ne nakazujejo farmakodinamičnih interakcij s temi zdravili.

Ker poznamo njihov mehanizem delovanja, lahko pri skupni uporabi antikoagulantov (heparin, varfarin, trombolitiki ali zaviralci krvnih ploščic) pričakujemo povečano tveganje za krvavitve.

Če bivalirudin uporabljate v kombinaciji z zaviralcem krvnih ploščic ali antikoagulantom, redno nadzorujte klinične in biološke parametre hemostaze.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi bivalirudina pri nosečnicah oziroma so ti omejeni. Študije na živalih niso zadostne z obzirom na učinke na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Angiox ne uporabljajte med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z bivalirudinom.

Dojenje

Ni jasno, ali se bivalirudin izloča v materino mleko. Zdravilo Angiox dajajte doječim materam previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Angiox nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

- Najpogostejši resni in smrtni neželeni učinki so večje krvavitve (krvavitev na mestu aplikacije in izven mesta aplikacije, vključno z možgansko krvavitvijo) in preobčutljivost, vključno z anafilaktičnim šokom. Redko so poročali o trombozi koronarne arterije in trombozi z miokardnim infarktom, ter trombozi katetra. Napake pri dajanju zdravila lahko privedejo do tromboze, ki se konča s smrtjo.
- Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, se z uporabo bivalirudina INR poveča.

Seznam neželenih učinkov je naveden v preglednici.

Neželeni učinki bivalirudina iz preskušanj HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 in izkušenj v obdobju trženja so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih.

Preglednica 1. Neželeni učinki bivalirudina iz preskušanj HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 in izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		znižane vrednosti hemoglobina	trombocitopenija, anemija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, vključno z anafilaktično reakcijo in šokom, vključno s poročili o smrtnem izidu		
Bolezni živčevja			glavobol	možganska krvavitev	
Očesne bolezni				intraokularna krvavitev	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				ušesna krvavitev	
Srčne bolezni				srčna tamponada, perikardialna krvavitev, miokardni infarkt, tromboza koronarne arterije, bradikardija, ventrikularna tahikardija, angina pectoris, bolečine v prsnem košu	
Žilne bolezni	manjša krvavitev kjerkoli	večja krvavitev kjerkoli, vključno s poročili o smrtnem izidu	hematom, hipotenzija	tromboza koronarnega stenta, vključno s poročili o smrtnem izidu ^c , tromboza, vključno s poročili o smrtnem izidu, arteriovenska fistula, kateterska tromboza, vaskularni psevdoanevrizem	utesnitveni sindrom ^{a, b}
Bolezni dihal, torakalne in mediastinalne bolezni			epitaksa, hemoptiza, faringealna krvavitev	pulmonalna krvavitev, dispneja ^a	

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)
Bolezni prebavil			gastrointestinalna krvavitev (vključno s hematememo, meleno, ezofagealno krvavitvijo, analno krvavitvijo), retroperitonealna krvavitev, gingivalna krvavitev, navzea	peritonealna krvavitev, retroperitonealni hematoma, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		ekhimioza		izpuščaj, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				bolečine v hrbtu, bolečine v dimljah	
Bolezni ledvic in sečil			hematurija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		krvavitev na mestu aplikacije, hematoma na mestu žilnega vboda ≥ 5 cm, hematoma na mestu žilnega vboda < 5 cm		reakcije na mestu injiciranja (nelagodje na mestu injiciranja, bolečine na mestu injiciranja, reakcije na mestu vboda)	
Preiskave				Povečan INR ^d	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				reperfuzijska poškodba (brez ponovne vzpostavitve pretoka ali počasna ponovna vzpostavitve pretoka), kontuzija	

a. Neželeni učinki, opaženi v okviru izkušenj v obdobju trženja

b. O utesnitvenem sindromu so poročali kot o komplikaciji hematoma podlakti, do katere je prišlo po aplikaciji bivalirudina po radialni poti v okviru izkušenj v obdobju trženja

c. Dodatne informacije glede tromboze stenta najdete v poglavju 4.8: Preskušanje HORIZONS (zdravljenja bolnikov s STEMI, pri katerih je bila izvedena PCI). Za navodila glede spremljanja akutne tromboze stenta glejte tudi poglavje 4.4.

d. Poglavje 4.4 opisuje previdnostne ukrepe za spremljanje INR, ko se bivalirudin daje sočasno z varfarinom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitev

V vseh kliničnih študijah so bili podatki o krvavitvah pridobljeni ločeno od neželenih učinkov ter so predstavljeni v preglednici 6, skupaj z definicijami krvavitev uporabljenih pri vsaki študiji.

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s STEMI pri katerih se izvede primarna PCI)

Trombociti, krvavitev in koagulacija

V študiji HORIZONS so se večje in manjše krvavitve pojavile pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Pogostnost večjih in manjših krvavitev je bila manjša pri bolnikih, zdravljenih z bivalirudinom, kot pri bolnikih, zdravljenih s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Pogostnost manjših krvavitev je

prikazana v preglednici 6. Večje krvavitve so se pogostejše pojavile na mestu vboda. Najpogostejši neželeni učinek je bil hematoma < 5 cm na mestu vboda.

O trombocitopeniji so pri bolnikih, ki so sodelovali pri študiji HORIZONS, poročali pri 26 bolnikih (1,6%), ki so jih zdravili z, ter pri 67 (3,9 %) bolnikih, ki so bili zdravljeni s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Vsi bolniki, ki so se zdravili z bivalirudinom, so prejeli hkrati acetilsalicilno kislino, vsi razen 1 so prejeli klopidoogrel, 15 pa jih je prejelo tudi zaviralec GP IIb/IIIa.

Študija ACUITY (Bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (UA/NSTEMI))

Naslednji podatki temeljijo na klinični študiji z bivalirudinom pri 13.819 bolnikih z AKS, od katerih so jih 4.612 randomizirali v skupino, ki je prejela le bivalirudin, 4.604 jih je bilo randomiziranih v skupino, ki je prejela bivalirudin skupaj z inhibitorjem GP IIb/IIIa, 4.603 pa jih je bilo randomiziranih v skupino z nefrakcioniranim heparinom ali enoksaparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. V primerjalnih skupinah, ki so jo zdravili tako z bivalirudinom kot s heparinom, so bili neželeni učinki pogostejši pri ženskah in bolnikih, starejših od 65 let, kot pri moških in mladih bolnikih.

Približno 23,3 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 2,1 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek, povezan z zdravilom. Neželeni učinki bivalirudina so naštetih po organskih sistemih v preglednici 1.

Trombociti, krvavitev in koagulacija

V ACUITY so bili podatki o krvavitvah zbrani ločeno od neželenih učinkov.

Večja krvavitev je v študiji opredeljena kot: intrakranialna, retroperitonealna, intraokularna, krvavitev na mestu aplikacije, ki zahteva radiološko ali kirurško intervencijo, hematoma na mestu vboda, s premerom 5 cm ali več, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 4 g/dl ali več brez očitnega vira krvavitve, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več pri očitnem viru krvavitve, ponovna operacija zaradi krvavitve ali uporaba kakršne koli transfuzije krvnih pripravkov. Manjšo krvavitev so opredelili kot vsako opaženo krvavitev, ki ni izpolnjevala kriterijev za večjo krvavitev. Manjša krvavitev je bila zelo pogosta ($\geq 1/10$), večja krvavitev pa pogosta ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Deleži večjih krvavitve so prikazani v preglednici 6 za populacijo, ki predhodno še ni bila zdravljena (ITT) in v preglednici 7 za bolnike po protokolu (bolniki, ki prejema klopidoogrel in acetilsalicilno kislino). V skupini, v kateri se je uporabil samo bivalirudin, so bile večje in manjše krvavitve znatno redkejše kot v skupini s heparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa, ter skupini z bivalirudinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. Podobna znižanja števila primerov krvavitve je bilo opaziti tudi pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja na osnovi heparina na bivalirudin (N = 2.078).

Večje krvavitve so se najpogostejše pojavile na mestu vboda. Druga, manj pogosta mesta krvavitve, s pogostnostjo krvavitve več kot 0,1 % (redko) so vključevala »druga« mesta vboda, retroperitonej, prebavila, ušesa, nos ali grlo.

O trombocitopeniji so poročali pri 10 bolnikih, ki so jih zdravili z bivalirudinom, ki so sodelovali v študiji ACUITY (0,1 %). Večina teh bolnikov je prejela hkrati acetilsalicilno kislino in klopidoogrel, 6 od 10 bolnikov je prejelo tudi inhibitor GP IIb/IIIa. Smrtnosti med temi bolniki ni bilo.

Študija REPLACE-2 (Bolniki, pri katerih se izvede PCI)

Naslednji podatki temeljijo na klinični študiji z bivalirudinom pri 6.000 bolnikih med PCI, od katerih je bila polovica zdravljenih z bivalirudinom (REPLACE-2). Neželeni dogodki so bili pogostejši pri ženskah in bolnikih nad 65. letom starosti v primerjavi z moškimi in mlajšimi bolniki, tako v skupini zdravljeni z bivalirudinom kot v skupini zdravljeni s heparinom.

Približno 30 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 3 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek povezan z zdravilom. Neželeni učinki za bivalirudin so naštet po organskih sistemih v preglednici 1.

Trombociti, krvavitve in koagulacija

V REPLACE-2 so bili podatki o krvavitvah zbrani ločeno od neželenih dogodkov. Večje krvavitve populacije, ki predhodno ni bila zdravljena (ITT) so prikazane v preglednici 6.

Večja krvavitev je opredeljena kot pojav naslednjega: intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev, izguba krvi, ki pripelje do transfuzije najmanj dveh enot celih ali pakiranih krvnih celic ali krvavitve, katere rezultat je zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 3 g/dl, ali zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 4 g/dl (ali 12 % hematokrita) brez očitnega vira krvavitve. Manjšo krvavitev so opredelili kot vsako opaženo krvavitev, ki ni izpolnjevala kriterijev za večjo krvavitev. Manjša krvavitev je bila zelo pogosta ($\geq 1/10$), večja krvavitev pa pogosta ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Tako manjše kot večje krvavitve so bile znatno redkejšje pri uporabi bivalirudina kot v primerjalni skupini s heparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. Večje krvavitve so se najpogosteje pojavile na mestu vboda. Druga, manj pogosta mesta krvavitve, s pogostnostjo krvavitve več kot 0,1 % (redko), so vključevala »druga« mesta vboda, retroperitonej, prebavila, ušesa, nos ali grlo.

Pri študiji REPLACE-2 se je trombocitopenija pojavila pri 20 bolnikih, ki so bili zdravljeni z bivalirudinom (0,7%). Večina teh bolnikov je prejela acetilsalicilno kislino in klopidoogrel, 10 od 20 bolnikov pa je prejelo tudi zaviralec GP II/IIIa. Smrtnosti med temi bolniki ni bilo.

Akutni srčni dogodki

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s STEMI pri katerih se izvede primarna PCI)

Sledeči podatki temeljijo na klinični študiji zdravljenja bolnikov s STEMI, pri katerih je bila izvedena PCI z bivalirudinom; 1.800 bolnikov je bilo zdravljenih samo z bivalirudinom, 1.802 pa s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Neželeni učinki so bili pogostejši pri skupini bolnikov, zdravljenih s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa, kot pri skupini, zdravljeni z bivalirudinom.

55,1 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 8,7 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek zdravila. Neželeni učinki so naštet po organskih sistemih v preglednici 1. Tromboza stenta se je v 24-ih urah pojavila pri 1,5% bolnikih, ki so prejeli bivalirudin, pri bolnikih, ki so prejeli UFH in zaviralcem GP IIb/IIIa, pa le v 0,3% primerih ($p=0,0002$).

Po akutni trombozi sta se pojavili dva smrtna primera, vsak iz enega kraka študije.

Pogostnost tromboze stenta med 24 urami in 30 dnevi je bila 1,2% pri bolnikih, ki so prejeli bivalirudin, ter 1,9% pri bolnikih, ki so prejeli UFH in zaviralec GP IIb/IIIa ($p=0,1553$). Po subakutni trombozi stenta je bilo skupaj 17 smrtnih žrtev, 3 iz kraka z bivalirudinom in 14 pri UFH in GP IIb/IIIa. Pri 30-ih dneh ($p=0,3257$) in 1 letu ($p=0,7754$) ni bilo statistično značilnih razlik v deležih tromboze stenta med kraki zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so poročali o primerih prevelikih odmerkov, ki so bili do 10-krat višji od priporočenega odmerka. Poročali so tudi o enkratnih bolusnih odmerkih z do 7,5 mg/kg bivalirudina. Pri nekaterih primerih prevelikega odmerjanja so se pojavile krvavitve.

V primeru prekomernega odmerjanja nemudoma prekinite zdravljenje z bivalirudinom in temeljito preverite, ali bolnik kaže znake krvavitve.

V primeru večje krvavitve nemudoma prekinite zdravljenje z bivalirudinom. Antidota za bivalirudin sicer ne poznamo, se pa bivalirudin lahko odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE06.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Angiox vsebuje bivalirudin, neposreden in specifičen trombinski inhibitor, ki se veže tako na katalitično mesto kot na anionsko zunanje vezavno mesto prostega in na strdek vezanega trombina.

Trombin ima osrednjo vlogo pri trombotskem procesu, saj fibrinogen cepi na monomere fibrina in aktivira faktor XIII v faktor XIIIa, kar fibrinu omogoča, da razvije kovalentno premreženo ogrodje, ki stabilizira trombus. Trombin aktivira tudi faktorja V in VIII ter s tem pospeši nadaljnjo tvorbo trombina in aktivira krvne ploščice, s čimer stimulira agregacijo in sprostitvev granul. Bivalirudin inhibira vse te učinke trombina.

Vezava bivalirudina na trombin in njegova aktivnost je reverzibilna, saj trombin počasi cepi bivalirudinijevo vez Arg₃-Pro₄, kar povzroči povrnitev funkcije aktivnega mesta trombina. Zato bivalirudin sprva deluje kot popolni nekompetitivni inhibitor trombina, sčasoma pa postane kompetitivni inhibitor, s čimer omogoči sprva inhibiranim molekulam trombina, da medsebojno delujejo z drugimi substancami strjevanja in omogočijo koagulacijo, če je potrebno.

Študije *in vitro* kažejo, da bivalirudin inhibira tako topni (prosti) kot tudi na strdek vezani trombin. Bivalirudin ostane aktiven in ga ne nevtralizirajo produkti sprostitutvene reakcije krvnih ploščic.

Študije *in vitro* kažejo tudi, da bivalirudin od koncentracije odvisno podaljša aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aTPČ), trombinski čas (TČ) in protrombinski čas (PČ) normalne človeške plazme in da bivalirudin ne povzroča agregacije krvnih ploščic kot odziv na serum pri bolnikih s heparinsko povzročenim sindromom trombocitopenije/tromboze (HIT/HITTS – »Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrom«) v anamnezi.

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih bivalirudin kaže od odmerka in koncentracije odvisno antikoagulacijsko aktivnost, kar dokazuje podaljšanje ACT, aTČP, PČ, INR in TČ. Intravensko dajanje bivalirudina v nekaj minutah povzroči merljivo antikoagulacijo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične učinke bivalirudina lahko ocenimo s pomočjo merjenja antikoagulacije z ACT. Vrednost ACT je v pozitivni povezavi z odmerkom in koncentracijo danega bivalirudina. Podatki 366 bolnikov kažejo, da sočasno zdravljenje z zaviralcem GP IIb/IIIa ne vpliva na ACT.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije kažejo, da bivalirudin omogoča zadostno antikoagulacijo med postopkom PCI.

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s SEMI pri katerih se je izvedla primarna PCI)

Preskušanje HORIZONS je bilo prospektivno, dvojno krako, enojno slepo, randomizirano preskušanje, ki je preverilo varnost in učinkovitost bivalirudina pri bolnikih s STEMI, pri katerih se je izvedla primarna strategija PCI s stenti, ki počasi sproščajo paklitaksel (TAXUS™) ali identičnimi metalnimi stenti brez filma (Express2™).

3.602 randomiziranih bolnikov je prejelo ali bivalirudin (1.800 bolnikov) ali nefrakcioniran heparin in zaviralec GP IIb/IIIa (1.802 bolnikov). Vsi bolniki so prejeli acetilsalicilno kislino in klopidogetel, pri čemer je 600 mg začetni odmerek klopidogetela prejelo dvakrat toliko bolnikov (približno 64 %) kot 300 mg začetni odmerek klopidogetela. Približno 66 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z nefrakcioniranim heparinom.

Odmerek bivalirudina v preskušanju HORIZONS je bil enak kot pri študiji REPLACE-2 (0,75 mg/kg, bolus ki mu je sledila infuzija 1,75 mg/kg telesne mase/h). Primarna PCI je bila za 92,9 % bolnikov primarna strategija zdravljenja.

Analiza in rezultati 30-dnevnega preskušanja HORIZONS za celotno populacijo (ITT) so prikazani v preglednici 2. Rezultati enoletne študije so se ujemali z rezultati pri 30 dneh.

Definicije krvavitev in rezultati preskušanja HORIZONS so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 2. Rezultati študije HORIZONS (Celotna populacija) po 30 dneh

Opazovani dogodek	Bivalirudin (%)	nefrakcioniran heparin + zaviralec GP IIb/IIIa (%)	relativno tveganje [95% CI]	p-vrednost*
	N = 1,800	N = 1,802		
30 dnevna kompozita				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Večje krvavitve ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,4]	< 0,0001
Komponente ishemije				
smrt	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,.]	0,0465
ponovni infarkti	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,2]	0,8003
revaskularizacija ishemične žile	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,9]	0,2561
možganska kap	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*p-vrednosti za superiornost. ¹ Večji srčni/ishemični dogodki (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events (MACE)) so opredeljeni kot pojav sledečih dogodkov: smrt, ponovni infarkt, možganska kap ali revaskularizacija ishemične žile.

² Večja krvavitev je opredeljena na osnovi AUCITY lestvice krvavitev.

Študija ACUITY (Pacienti z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (UA/NSTEMI))

Študija ACUITY je bila prospektivna, odprta, randomizirana študija bivalirudina z ali brez inhibitorja GP IIb/IIIa (krak B in krak C v istem vrstnem redu) v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom ali enoksaparinom z inhibitorjem GP IIb/IIIa (krak A) pri 13.819 bolnikih z visokim tveganjem za AKS.

V krakih B in C študije ACUITY je bil priporočen odmerek bivalirudina začetni intravenski bolus (po randomizaciji) 0,1 mg/kg, ki mu je sledila neprekinjena intravenska infuzija 0,25 mg/kg/h med angiografijo ali kot je bilo klinično utemeljeno.

Bolniki, ki so prestajali PCI, so prejeli dodaten intravenski bolus 0,5 mg/kg bivalirudina, hitrost intravenske infuzije pa se je povečala na 1,75 mg/kg/h.

Bolniki v kraku A študije ACUITY so prejeli nefrakcionirani heparin ali enoksaparin, ki so ga dajali v skladu z veljavnimi smernicami za vodenje AKS pri bolnikih z UA in NSTEMI. Bolniki v krakih A in B so bili randomizirani tudi glede tega, ali so prejeli inhibitor GP IIb/IIIa vnaprej, tj. ob času randomizacije (pred angiografijo), ali v času PCI. Skupaj 356 (7,7 %) bolnikov, ki so bili randomizirani v krak C, je prav tako prejelo inhibitor GP IIb/IIIa.

Karakteristike bolnikov visokim tveganjem v populaciji študije ACUITY, zaradi katerih je bila potrebna angiografija v 72 urah, so bile proporcionalno razdeljene v vse tri krake zdravljenja. Približno 77 % bolnikov je imelo ponavljajočo ishemijo, približno 70 % je imelo dinamične spremembe EKG ali povišane srčne biološke označevalce, približno 28 % jih je imelo diabetes in približno 99 % bolnikov je prestalo angiografijo v 72 urah.

Po angiografski oceni so bolnike triažirali v zdravljenje z zdravili (33 %), v skupino za PCI (56 %) ali CABG (11 %). Dodatna antitrombotična terapija, ki so jo uporabljali v študiji, je vključevala uporabo acetilsalicilne kisline in klopidoigrela.

Primarna analiza in rezultati študije ACUITY po 30 dneh in 1 letu za celotno vključeno populacijo (ITT) in za bolnike, ki so prejeli acetilsalicilno kislino ter klopidoigrel v skladu s protokolom (pred angiografijo ali pred PCI), so prikazani v preglednicah 3 in 4.

Preglednica 3. Študija ACUTY: razlike v tveganju za kompozito ishemije in njene komponente pri celotni populaciji (ITT) pri 30 dneh in 1 letu

	Celotna populacija (ITT)				
	Krak A UFH/enoks + zaviralec GPIIb/IIIa (N=4.603) %	Krak B bival + zaviralec GPIIb/IIIa (N=4.604) %	B – A razlika tveganj (95% CI)	Krak C samo bival (N=4.612) %	C – A razlika tveganj (95% CI)
30 dni					
Kompozita ishemije	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)
MI	4,9	5,0	0,04 (-0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
Nenačrtovana revaskularizacija	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1 leto					
Kompozita ishemije	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)
MI	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Nenačrtovana revaskularizacija	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Preglednica 4. Študija ACUTY; razlike v tveganju za kompozito ishemije in njene komponente pri bolnikih, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in klopido­grel v skladu s protokolom*, pri 30 dneh in 1 letu

	Bolniki, ki so prejeli acetilsalicilno kislino & klopido­grel v skladu s protokolom				
	Krak A UFH/enoks + zaviralec GPIIb/IIIa (N=2.842) %	Krak B bival + zaviralec GPIIb/IIIa (N=2.924) %	B – A Razlika tveganj (95 % CI)	Krak C Samo bival (N=2.911) %	C – A Razlika tveganj (95 % CI)
30 dni					
Kompozita ishemije	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)
MI	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
Nenačrtovana revaskularizacija	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1 leto					
Kompozita ishemije	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)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Nenačrtovana revaskularizacija	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

*klopido­grel pred angiografijo ali pred PCI

Pogostnost krvavitev po lestvici ACUTY in lestvici TIMI do 30. dne je za celotno populacijo predstavljena v tabeli 6. Pogostnost krvavitev po lestvici ACUTY in lestvici TIMI do 30. dne je za bolnike v skladu s protokolom predstavljena v preglednici 7. Prednost bivalirudina pred UFH/enoksaparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa, kar zadeva krvavitve, je bila opažena samo pri skupini, ki je prejela monoterapijo z bivalirudinom.

Preskušanje REPLACE-2 (Bolniki med PCI)

30-dnevni rezultati na osnovi štirikratnih in trikratnih opazovanih dogodkov, v randomiziranem, dvojno slepem preizkušanju s preko 6.000 bolniki med PCI (REPLACE-2) so prikazani v preglednici 5. Definicije krvavitev in rezultati študije REPLACE-2 so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 5. Rezultati študije REPLACE-2: opazovani dogodki (vključena populacija ("intent-to-treat") in populacija po protokolu) po 30 dneh

Opazovani dogodek	Vključeni bolniki ("intent-to-treat")		Po protokolu	
	bivalirudin (N=2.994) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N=3.008) %	bivalirudin (N=2.902) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N=2.882) %
Opazovani dogodek, sestavljen iz štirih komponent	9,2	10,0	9,2	10,0
Opazovani dogodek, sestavljen iz treh komponent*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponente:				
Smrt	0,2	0,4	0,2	0,4
Miokardni infarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Večja krvavitev** (na osnovi ne-TIMI kriterijev - glejte poglavje 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Nujna revaskularizacija	1,2	1,4	1,2	1,3

* izključuje komponento večje krvavitve. **p < 0,001

Preglednica 6: Delež večjih krvavitev kot opazovanih dogodkov v 30-dnevnem kliničnem preskušanju z bivalirudinom pri vključeni (intent-to-treat) populaciji

	Bivalirudin (%)			Bival + zaviralec GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox ¹ + zaviralec GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2,994	N = 4,612	N = 1,800	N = 4,604	N = 3,008	N = 4,603	N = 1,802
Večje krvavitve glede na protokol	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Večje krvavitve TIMI (ne-CABG)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoksaparin je bil uporabljen kot komparator samo pri študiji ACUITY.

Preglednica 7. Študija ACUITY; krvavitve do dne 30 za vključeno populacijo in populacijo bolnikov, ki so prejeli acetilsalicilno kislino klopidoogrel v skladu s protokolom*

	UFH/enoks + zaviralec GP IIb/IIIa (N=2.842) %	bival + zaviralec GP IIb/IIIa (N=2.924) %	Samo bival (N=2.911) %
Večja krvavitve po lestvici ACUITY	5,9	5,4	3,1
Večja krvavitve po lestvici TIMI	1,9	1,9	0,8

*klopidoogrel pred angiografijo ali pred PCI

Definicije krvavitve

Večja krvavitve je bila v študiji **REPLACE-2** opredeljena kot: intrakranialna krvavitve, retroperitonealna krvavitve, izguba krvi, ki vodi do transfuzije vsaj dveh enot krvi ali zapakiranih krvnih celic ali krvavitve, ki povzroči zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več ali padec hemoglobina za 4 g/dl ali več (ali 12% hematokrita) brez očitnega mesta krvavitve.

Večja krvavitve je bila v študiji **ACUITY** opredeljena kot: intrakranialna, retroperitonealna, intraokularna, krvavitve na mestu pristopa, ki zahteva radiološko ali kirurško intervencijo, hematoma na mestu vboda s premerom 5 cm ali več, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 4 g/dl ali več brez očitnega vira krvavitve, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več pri očitnem viru krvavitve, ponovna operacija zaradi krvavitve ali uporaba kakršne koli transfuzije krvnih proizvodov.

Večja krvavitve v študiji **HORIZON** je bila prav tako opredeljena z uporabo lestvice ACUITY.

Večja krvavitve **TIMI** je bila opredeljena kot intrakranialna krvavitve ali kot zmanjšanje koncentracije hemoglobina za ≥ 5 g/dl.

Heparinsko povzročena trombocitopenija (HIT – »Heparin-Induced Thrombocytopenia«) in heparinsko povzročeni sindrom trombocitopenije/tromboze (HIT/HITTS - »Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrom«)

Klinična preskušanja na majhni skupini bolnikov nudijo omejene podatke o uporabi Angioxa pri bolnikih s HIT/HITTS.

Pediatrična populacija

V klinični študiji TMC-BIV-07-01 je bil farmakodinamični odziv, izmerjen s pomočjo ACT, skladen s študijami pri odraslih. ACT se je pri vseh bolnikih povečal, od novorojenčkov do starejših otrok ter odraslih, z večanjem koncentracij bivalirudina. Podatki za ACT glede na koncentracijo kažejo trend nižje krivulje odziva na koncentracijo za odrasle v primerjavi s starejšimi otroki (6 let do < 16 let) in mlajšimi otroki (2 leti do < 6 let), in za starejše otroke v primerjavi z dojenčki (31 dni do < 24 mesecev) in novorojenčke (od rojstva do 30 dni). Farmakodinamični modeli kažejo, da je ta učinek posledica večje izhodiščne vrednosti ACT pri novorojenčkih in dojenčkih kot pri starejših otrocih. Vendar pa se največje vrednosti ACT za vse skupine (odrasli in vse pediatrične skupine) približujejo na podobni ravni v bližini ACT 400 sekund. Glede klinične uporabnosti ACT pri novorojenčkih in otrocih je potrebna previdnost zaradi njihovega razvojnega hematološkega stanja. V študiji so opazili trombotične (9/110, 8,2 %) dogodke in dogodke večjih krvavitve (2/110, 1,8 %). Drugi neželeni dogodki, o katerih so pogosto poročali, so bili oslavljen pulz na hrbtišču stopala, krvavitve na mestu vstavitve katetra, nenormalen pulz in slabost (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % oz. 5,5 %). Pet bolnikov je imelo po izhodišču najnižje število trombocitov < 150.000 celic/mm³, kar predstavlja ≥ 50 % zmanjšanje števila trombocitov glede na izhodišče. Vseh 5 dogodkov je bilo povezanih z dodatnimi postopki na srcu z uporabo antikoagulacije s heparinom (n = 3) ali z okužbami (n = 2). Analiza farmakokinetike/farmakodinamike populacije in model izpostavljenosti in ocene neželenih dogodkov na podlagi podatkov te študije sta pokazala, da je bila pri pediatričnih bolnikih uporaba

odmerka za odrasle z ravnmi v plazmi, podobnimi tistim, ki so bile dosežene pri odraslih, povezana z manjšo ravno trombotičnih dogodkov in ni imela vpliva na dogodke krvavitve (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bivalirudina so bile ovrednotene in so linearne pri bolnikih med perkutano koronarno intervencijo in pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS).

Absorpcija

Biološka uporabnost bivalirudina, danega intravensko, je popolna in takojšnja. Povprečna koncentracija bivalirudina v stanju dinamičnega ravnovesja po konstantni intravenski infuziji 2,5 mg/kg/h je 12,4 µg/ml.

Porazdelitev

Bivalirudin se hitro porazdeli med plazmo in ekstracelularno tekočino. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,1 l/kg. Bivalirudin se ne veže na beljakovine plazme (razen trombina) ali rdeče krvne celice.

Biotransformacija

Bivalirudin je kot peptid podvržen katabolizmu na aminokisline, ki ga sestavljajo, s posledično ponovno uporabo aminokislin v telesu. Bivalirudin presnavljajo proteaze, vključno s trombinom. Osnovni presnovek, ki nastane kot posledica cepitve vezi Arg₃-Pro₁ N-terminalnega zaporedja s trombinom ni aktiven zaradi izgube afinitete do katalitično aktivnega mesta trombina. Približno 20 % bivalirudina se nespremenjenega izloči z urinom.

Izločanje

Profil koncentracija-čas po intravenskem dajanju je dobro opisan z dvokomponentnim modelom. Izločanje sledi procesu prve stopnje s končno razpolovno dobo 25 ± 12 minut pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Ustrezen očistek je približno $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Jetna insuficienca

Farmakokinetika bivalirudina ni bila preučena pri bolnikih z okvarjenimi jetri, vendar se verjetno ne bo spremenila, ker bivalirudin ne presnavljajo jetrni encimi, kot so izoenzimi citokroma P-450.

Ledvična insuficienca

Telesni očistek bivalirudina se zmanjšuje s stopnjo glomerularne filtracije (GFR – »glomerular filtration rate«). Očistek bivalirudina je podoben pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in blago ledvično okvaro. Očistek se pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro zmanjša za približno 20 %, pri dializnih bolnikih pa za 80 % (preglednica 8).

Preglednica 8. Farmakokinetični parametri za bivalirudin pri bolnikih z normalno in okvarjeno ledvično funkcijo.

Ledvična funkcija (GFR)	Očistek (ml/min/kg)	Razpolovna doba (minut)
Normalna ledvična funkcija (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Blaga ledvična okvara (60 -89 ml/min)	3,4	22
Zmerna ledvična okvara (30 -59 ml/min)	2,7	34
Huda ledvična okvara (10 -29 ml/min)	2,8	57
Dializni bolniki (ne med dializo)	1,0	3,5 ur

Starejši

Farmakokinetika je bila pri starejših ovrednotena kot del ledvične farmakokinetične študije. Prilagoditev odmerkov za to starostno skupino mora biti odvisna od ledvične funkcije; glejte poglavje 4.2.

Spol

Spol ne vpliva na farmakokinetiko bivalirudina.

Pediatrična populacija

V kliničnem preskušanju s 110 pediatričnimi bolniki (novorojenčki do < 16 let starosti) z načrtovanimi perkutanimi intravaskularnimi postopki so ocenili varnost, farmakokinetiko in farmakodinamični profil bivalirudina [TMC-BIV-07-01]. Preučili so odobreni intravenski bolusni odmerek za odrasle 0,75 mg/kg, ki mu je sledila infuzija 1,75 mg/kg/uro. Farmakokinetična/farmakodinamična analiza je pokazala, da je odziv podoben kot pri odraslih, čeprav je bil očistek bivalirudina, normaliziran glede na telesno maso (ml/min/kg), večji pri novorojenčkih kot pri starejših otrocih in se je s starostjo manjšal.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost pri živalih po večkratni ali neprekinjeni izpostavljenosti (1 dan do 4 tedne pri stopnji izpostavljenosti do 10-kratne plazemske koncentracije v kliničnem stanju dinamičnega ravnovesja) je bila omejena na povečane farmakološke učinke. Primerjave med študijami z enim in ponavljajočimi odmerki kažejo, da je bila toksičnost povezana predvsem s trajanjem izpostavljenosti. Vsi neželeni učinki, primarni in sekundarni, ki so bili posledica pretirane farmakološke aktivnosti, so bili reverzibilni. Neželeni učinki zaradi daljšega fiziološkega stresa, kot odziv na nehomeostatsko stanje koagulacije niso bili opaženi po krajši izpostavljenosti, primerljivi s tisto pri klinični uporabi, tudi pri precej večjih odmerkih.

Bivalirudin je namenjen kratkotrajnemu dajanju in zato ni podatkov o dolgotrajnem karcinogenem potencialu bivalirudina. Bivalirudin se pri standardnih analizah za takšne učinke ni izkazal kot mutagen ali klastogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Manitol
2 % raztopina natrijevega hidroksida (za uravnavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednjih zdravil ne dajajte po isti intravenski poti kot bivalirudin, ker ima to lahko za posledico tvorbo razpršenih kapljic, mikrodelcev ali močno precipitacijo; alteplas, amiodaronijev klorid, amfotericin B, klorpromazinijev klorid, diazepam, proklorperazin edisilat, reteplas, streptokinaza in vankomicinijev klorid.

Naslednjih šest zdravil je nezdržljivih z bivalirudinom glede na odmerek/koncentracijo. V preglednici 9 je prikazan povzetek združljivih in nezdržljivih koncentracij omenjenih učinkovin. Zdravila, ki so nezdržljiva z bivalirudinom pri višji koncentraciji so: dobutaminijev klorid, famotidin, haloperidolijev laktat, labetalolijev klorid, lorazepam in prometazinijev klorid.

Preglednica 9. Zdravila glede na odmere/koncentracijo, ki niso združljiva z bivalirudinom.

Nezdružljiva zdravila glede na odmere/koncentracijo	Združljive koncentracije	Nezdružljive koncentracije
dobutaminijev klorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
haloperidolijev laktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
labetalolijev klorid	2 mg/ml	5 mg/ml
lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
prometazinijev klorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rekonstituirana raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjenja pred uporabo. Ne shranjujte dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če rekonstitucija in redčenje nista bila opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Angiox je dobavljeno kot liofiliziran prašek v 10 ml steklenih vialah (Tip 1) za enkratno uporabo, zaprtih z butilnim gumijastim zamaškom in nabranim aluminijastim zamaškom.

Zdravilo Angiox je pakirano v škatlah po 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo.

Za pripravo in dajanje zdravila Angiox uporabljajte aseptične postopke.

Dodajte 5 ml vode za injekcije v eno vialo zdravila Angiox.

Vialo zdravila Angiox nežno vrtite tako dolgo, da se prašek popolnoma raztopi in je raztopina bistra. Nato vzemite 5 ml iz viala in dodatno razredčite na skupni volumen 50 ml s 5 % raztopino glukoze za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da je končna koncentracija bivalirudina 5 mg/ml.

Neuporabljeno raztopino zavržite.

Preglejte, ali rekonstituirana/razredčena raztopina vsebuje delce in ali je barva spremenjena. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo delce.

Rekonstituirana/razredčena raztopina bo bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumene barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE)DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/289/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.09.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 23.06.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC (IZDELKOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh naslednjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti :

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Da bi zagotovili pravilno uporabo zdravila Angiox in se izognili napakam pri zdravljenju, mora MAH poskrbeti, da bodo vsi zdravniki, za katere se pričakuje da bodo predpisovali/uporabljali zdravila Angiox, usposobljeni za odmerjanje in dajanje. Izobraževalni material vključuje predstavitev z diapozitivi, kartice za odmerjanje, kot je opisano v ukrepih za zmanjšanje tveganj v RMP, in kopijo SmPC. Izobraževalni material se uporablja v vseh državah članicah za začetno usposabljanje in ponovno učenje v primeru poročil o odmerjanju samo bolusnega odmerka brez infuzije v nadaljevanju.

Predstavitev z diapozitivi bo vsebovala spodnje ključne informacije:

- Odobren odmerek pri bolnikih, pri katerih se bo izvedla perkutana koronarna intervencija (PCI): potrjen in odobren režim odmerjanja zdravila Angiox je injiciranje intravenskega (i.v.) bolusa 0,75 mg/kg telesne mase, ki mu takoj sledi intravenska infuzija s hitrostjo 1,75 mg/kg/h vsaj za čas PCI.

- Zdravilo Angiox je treba dati kot bolusni odmerek, ki mu takoj sledi intravenska infuzija, tudi če se načrtuje krajši poseg PCI. Ne uporabite brez redčenja.
- Bolnikom med PCI je treba bivalirudin najprej dati kot intravenski bolus, ki mu takoj sledi infuzija. Ta režim odmerjanja je potreben za doseganje in vzdrževanje plazemske koncentracije, ki je potrebna za učinkovito ishemično zaščito med posegom PCI. Zaradi kratkega razpolovnega časa bivalirudina (25 minut) lahko izpustitev infuzije, po bolusu zdravila Angiox, v nekaj minutah povzroči plazemske koncentracije, ki so pod zahtevano ravno.
- V klinični praksi EU so poročali dajanju bolusa (brez naknadne infuzije). Ta vzorec odmerjanja je bil povezan z zvečanjem bolnišničnih ishemičnih dogodkov (MACE). Varnost in učinkovitost bolusa brez naknadne infuzije odmerka zdravila ANGIOX ni bila ocenjena in ni priporočena, tudi če se načrtuje krajši poseg PCI.
- Zdravilo Angiox je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (hitrost glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min) in pri bolnikih, ki so odvisni od dialize.
- Pri bolnikih z zmerno ledvično insuficienco (GFR 30-59 ml/min) je treba hitrost infuzije zmanjšati na 1,4 mg/kg/h. Bolusni odmerek ostane 0,75 mg/kg (ali 0,5 mg/kg pri bolnikih, ki so napoteni na PCI po prejemu bivalirudina v postopku priprave na kateterizacijo (UA/NSTEMI)).

Kartice za odmerjanje vsebujejo spodnje ključne informacije:

- Zdravilo Angiox je treba dati kot bolusni odmerek, ki mu takoj sledi intravenska infuzija, tudi če je načrtovan krajši poseg PCI.
- Bivalirudina ne uporabljajte, ne da bi ga najprej redčili.
- Informacije o odmerjanju glede na telesno maso bolnika v preglednicah.
- Zdravilo Angiox je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (hitrost glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min in pri bolnikih, ki so odvisni od dialize.
- Pri bolnikih z zmerno ledvično insuficienco (GFR 30-59 ml/min) je treba hitrost infuzije zmanjšati na 1,4 mg/kg/h. Bolusni odmerek ostane 0,75 mg/kg (ali 0,5 mg/kg pri bolnikih, ki so napoteni na PCI po prejemu bivalirudina v postopku priprave na kateterizacijo (UA/NSTEMI)).
- Kratke informacije o pripravi in dajanju zdravila.

MAH se mora o kartici za odmerjanje skupaj z načrtom komunikacije dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom vsake države članice pred distribucijo zdravila v državi članici.

Uporaba kartice za odmerjanje zdravila Angiox je priporočena kot hiter referenčni vodnik. Zdravstvenim delavcem se priporoča, naj si za vse informacije o odmerjanju ogledajo povzetek glavnih značilnosti zdravila Angiox.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI

ŠKATLA (pakiranje z 10 vialami).

1. IME ZDRAVILA

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
bivalirudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 250 mg bivalirudina.
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.
Po razredčitvi 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, 2 % natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do ali EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Liofiliziran prašek: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/289/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Angiox 250 mg prašek za koncentrat
bivalirudin
intravenozna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do ali EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Angiox 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
bivalirudin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Angiox in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Angiox
3. Kako uporabljati zdravilo Angiox
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Angiox
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Angiox in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Angiox vsebuje snov, ki se imenuje bivalirudin, in je antitrombotsko zdravilo. Antitrombotiki so zdravila, ki preprečujejo tvorjenje krvnih strdkov (tromboza).

Zdravilo Angiox se uporablja za zdravljenje bolnikov:

- o z bolečinami v prsih zaradi srčne bolezni (akutni koronarni sindrom – AKS)
- o ki imajo kirurški poseg za zdravljenje blokad v žilah (angioplastika ali perkutana koronarna intervencija – PCI ali oboje).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Angiox

Ne uporabljajte zdravila Angiox:

- če ste alergični na bivalirudin ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali hirudine (druga zdravila za redčenje krvi),
- če krvavite ali ste nedolgo tega krvaveli iz želodca, črevesja, sečnega mehurja ali drugih organov, kot na primer, če ste opazili nenormalno kri v blatu ali urinu (izjema so menstruacijske krvavitve),
- če imate ali ste imeli težave s strjevanjem krvi (majhno število trombocitov),
- če imate zelo visok krvni tlak,
- če imate okužbo srčnega tkiva,
- če imate hude težave z ledvicami ali če potrebujete ledvično dializo.

Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Angiox se posvetujte z zdravnikom.

- če se pojavi krvavitev (v tem primeru je potrebno zdravljenje z zdravilom Angiox prekiniti). V času celotnega zdravljenja bo vaš zdravnik preverjal kakršnekoli znake krvavenja.
- če ste se v preteklosti zdravili z zdravili, podobnimi zdravilu Angiox (npr. lepirudin)
- pred začetkom injiciranja ali infuzije vam bo zdravnik razložil znake alergijske reakcije. Takšne reakcije so občasne (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- če se zdravite z obsevanjem žil, ki dostavljajo kri do srca (zdravljenje se imenuje beta ali gama brahiterapija)

Po zdravljenju z zdravilom Angiox zaradi srčnega dogodka morate ostati v bolnišnici najmanj 24 ur in morajo vas nadzorovati glede simptomov ali znakov podobnih tistim, ki vas spominjajo na srčni dogodek, zaradi katerega ste bili hospitalizirani.

Otroci in mladostniki

- če ste otrok (mlajši od 18 let), ker to zdravilo ni primerno za vas.

Druga zdravila in zdravilo Angiox

Obvestite svojega zdravnika:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo
- če jemljete zdravila za redčenje krvi ali zdravila za preprečevanje krvnih strdkov (antikoagulanti ali antitrombotiki npr. varfarin, dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, acetilsalicilna kislina, klopidoogrel, prasugrel, ticagrelor).

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov, kot je krvavitev, če se jih daje skupaj z zdravilom Angiox. Zdravilo Angiox lahko vpliva na vaš krvni izvid varfarina (INR test).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Angiox ne uporabljajte med nosečnostjo, razen če ni nujno potrebno. Vaš zdravnik bo odločil, ali je ta način zdravljenja za vas primeren. Če dojite, bo zdravnik odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Angiox.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Znano je, da so učinki tega zdravila kratkotrajni. Zdravilo Angiox se daje le, kadar je bolnik v bolnišnici. Zaradi tega je verjetnost vpliva na vaše sposobnosti upravljanja vozil in strojev majhna.

Zdravilo Angiox vsebuje natrij

Zdravilo Angiox vsebuje manj kot 23 mg natrija na vialo, to dejansko pomeni, da je »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Angiox

Vaše zdravljenje z zdravilom Angiox bo nadziral zdravnik. Zdravnik bo odločil, koliko zdravila Angiox boste dobili, in bo zdravilo tudi pripravil.

Odmerek, ki ga boste prejeli, je odvisen od vaše telesne mase in vrste zdravljenja, ki ste ga deležni.

Odmerjanje

Za bolnike z akutnim koronarnim sindromom (AKS), ki se zdravijo je priporočen začetni odmerek:

- 0,1 mg/kg telesne mase v obliki intravenske injekcije, ki ji sledi infundiranje (kapljično) v veno 0,25 mg/kg telesne mase na uro največ 72 ur.

Če bi po tem potrebovali zdravljenje s perkutano koronarno intervencijo (PCI), bo odmerek povečan na:

- 0,5 mg/kg telesne mase za intravensko injekcijo, ki ji sledi infundiranje v veno **1,75 mg/kg** telesne mase na uro za čas trajanja PCI.
- Ko bo to zdravljenje končano, se bo odmerek za infundiranje zmanjšal nazaj na **0,25 mg/kg** telesne mase na uro za dodatnih 4–12 ur.

Če potrebujete operacijo srca, bo zdravljenje z bivalurinom prekinjeno eno uro pred operacijo ali se z injiciranjem doda dodatna doza **0,5 mg/kg** telesne teže z infundiranjem **1,75 mg/kg** telesne teže na uro, ki traja tako dolgo kot operacija.

Za bolnike, ki začenjajo s perkutano koronarno intervencijo (PCI) je priporočeni odmerek:

- **0,75 mg/kg** telesne mase v obliki intravenske injekcije, ki ji sledi infundiranje (kapljično) v veno **1,75 mg/kg** telesne mase na uro, ki traja vsaj toliko kot PCI. Intravensko infundiranje tega odmerka se lahko nadaljuje največ 4 ure po PCI, medtem ko je pri bolnikih s STEMI (tistih s hudim srčnim infarktom) treba nadaljevati s tem odmerkom največ 4 ure. Infuziji lahko sledi infuzija z manjšim odmerkom 0,25 mg/kg telesne mase, ki traja še 4–12 ur.

Če imate težave z ledvicami, bo morda treba odmerek zdravila Angiox zmanjšati.

Pri starejših ljudeh, ki imajo zmanjšano delovanje ledvic, bo morda treba odmerek zmanjšati.

Zdravnik bo odločil, kako dolgo se morate zdraviti.

Zdravilo Angiox je namenjeno injiciranju, ki mu sledi infundiranje (kapljično) v veno (nikoli v mišico). Zdravilo vam bo dal in zdravljenje nadzoroval zdravnik z izkušnjami z zdravljenem srčnih bolnikov.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Angiox, kot bi smeli

Vaš zdravnik bo odločil, kako vas zdraviti, kot tudi o prekinitvi dajanja zdravila in spremljanju znakov negativnih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerikoli izmed naslednjih, morebitno resnih, neželenih učinkov:

- **ko ste v bolnišnici: takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**
- **ko zapustite bolnišnico: takoj obvestite svojega zdravnika oziroma takoj obiščite urgentni oddelek najbližje bolnišnice.**

Najpogostejši (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) resni neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Angiox je obsežna krvavitev, ki se lahko pojavi kjer koli v telesu (npr. želodcu, prebavnem sistemu (vključno z bruhanjem in krvjo v blatu), trebuhu, pljučih, dimljah, sečnem mehurju, očeh, ušesih, nosu ali možganih). To lahko v **redkih** primerih privede do možganske kapi ali smrti. Znaki notranje krvavitve so lahko otekanje ali bolečina v dimljah ali roki, bolečina v križu, modrice, glavobol, izkašljevanje krvi, roza ali rdeč urin, potenje, občutek omedlevice, slabosti ali omotičnosti zaradi nizkega krvnega tlaka. Pojav krvavitve je bolj verjeten, kadar zdravilo Angiox uporabljate v kombinaciji z drugimi antikoagulacijskimi ali antitrombotičnimi zdravili (glejte poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo Angiox").

- Krvavitev in podplutba na mestu aplikacije (po izvedeni PCI), ki je lahko boleča. Redko je morda potrebna operacija za popravilo krvnih žil v dimljah (fistula, psevdoanevrizem) (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov). Občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) je lahko število krvnih ploščic majhno, kar lahko poslabša krvavitev. Krvavitev dlesni (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 ljudi).
- Alergijske reakcije so občasne (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) in običajno niso resne, lahko pa postanejo resne v določenih pogojih, v redkih primerih so lahko smrtne zaradi nizkega krvnega tlaka (šok). Lahko se začnejo z določenimi simptomi, kot so srbenje, rdečina kože, izpuščaj ali majhne bulice na koži. Občasno so lahko reakcije hujše in vključujejo srbenje v grlu, stiskanje v grlu, otekanje oči, obraza, jezika in ustnic, visoki zvoki pri vdihavanju (stridor), oteženo dihanje ali izdihavanje (piskanje v pljučih).
- Tromboza (krvni strdek), občasen neželen učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), ki ima lahko za posledice resne zaplete, kakršen je srčni infarkt. Tromboza vključuje trombozo koronarne arterije (krvni strdek v srčni arteriji ali znotraj stenta, kar se čuti kot srčni napad, ki je prav tako lahko smrten) in/ali trombozo v katetru, oba pojava sta redka (pojavita se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Če pride do naslednjih (potencialno manj resnih) neželenih učinkov:

- **ko ste v bolnišnici: takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**
- **ko zapustite bolnišnico: najprej poiščite nasvet svojega zdravnika. Če do zdravnika ne morete doseči, takoj obiščite urgentni oddelek najbližje bolnišnice**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- manjša krvavitev

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- anemija (majhno število krvnih celic)
- hematoma (modrica)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- navzea (slabost) in/ali bruhanje

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- zvišan INR test (izvid krvnega testa varfarina) (glejte poglavje 2. Druga zdravila in zdravilo Angiox)
- angina pectoris ali bolečine v prsih
- počasno bitje srca
- hitro bitje srca
- zadihanost
- reperfuzija (ni pretoka ali zmanjšan pretok): moten pretok v srčnih žilah potem, ko so bile ponovno odprte.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Angiox

Ker se zdravilo Angiox uporablja samo v bolnišnicah, je za shranjevanje zdravila Angiox odgovorno zdravstveno osebje.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Liofiliziran (sušen z zamrzovanjem) prašek: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C –8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C . Ne zamrzujte.

Raztopina bi morala biti bistra do rahlo svetlikajoča, brezbarvna do rahlo rumena.

Zdravnik bo raztopino pregledal in jo zavrgel, če bo vsebovala delce ali če bo barva spremenjena..

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Angiox

- Zdravilna učinkovina je bivalirudin.
- Vsaka viala vsebuje 250 mg bivalirudina.
- Po rekonstituciji (za raztopitev praška se v vialo doda 5 ml vode za injekcije) 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.
- Po nadaljnem redčenju (5 ml rekonstituirane raztopine se v infuzijski vrečki [skupni volumen 50 ml] zmeša z raztopino glukoze ali natrijevega klorida) 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.

Drugi sestavini zdravila sta manitol in 2 % raztopina natrijevega hidroksida (za uravnavanje pH)

Izgled zdravila Angiox in vsebina pakiranja

Zdravilo Angiox je prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje (prašek za koncentrat).

Zdravilo Angiox je bel do belkast prašek v stekleni viali.

Zdravilo Angiox je na razpolago v škatlah, ki vsebujejo 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
VELIKA BRITANIJA

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd
Τηλ: +357-22677710

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tāl. +371 80004842
vai +371 67859709
E-pasts: 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

Lietuva

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

Podrobnejše informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za popolne informacije o predpisovanju naj zdravstveno osebje uporabi Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Zdravilo Angiox je indicirano kot antikoagulant pri odraslih bolnikih, pri katerih se bo izvedla perkutana koronarna intervencija (PCI), vključno z bolniki z miokardnim infarktom z zvišanim intervalom ST (STEMI), pri katerih se bo izvedla PCI.

Zdravilo Angiox se uporablja tudi za zdravljenje bolnikov z nestabilno angino (UA)/miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (NSTEMI), pri katerih je načrtovana urgentna ali zgodnja intervencija

Zdravilo Angiox je treba dajati z acetilsalicilno kislino in klopidoogrelom.

Navodila za pripravo

Za pripravo in dajanje zdravila Angiox uporabljajte aseptične postopke.

Dodajte 5 ml vode za injekcije v eno vialo zdravila Angiox.

Vialo zdravila Angiox nežno vrtite tako dolgo, da se prašek popolnoma raztopi in je raztopina bistra.

Nato vzemite 5 ml iz viala in dodatno razredčite na celotni volumen 50 ml s 5 % raztopino za injiciranje ali o 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da je končna koncentracija bivalirudina 5 mg/ml.

Neuporabljeno raztopino zavržite.

Preglejte, ali rekonstituirana/razredčena raztopina vsebuje delce in ali je barvno spremenjena. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo delce.

Rekonstituirana/razredčena raztopina bo bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumene barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Inkompatibilnosti

Naslednjih zdravil ne dajajte po isti intravenski poti kot bivalirudin, ker ima to lahko za posledico tvorbo razpršenih kapljic, mikodelcev ali močno precipitacijo: alteplas, amiodaronijev klorid, amfotericin B, klorpromazinijev klorid, diazepam, proklorperazin edisilat, reteplas, streptokinaza in vankomicinijev klorid.

Naslednjih šest zdravil je nezdružljivih z bivalirudinom glede na odmerek/koncentracijo. Glejte poglavje 6.2 za povzetek združljivih in nezdružljivih koncentracij omenjenih učinkovin. Zdravila, ki so nezdružljiva z bivalirudinom pri višji koncentraciji, so: dobutaminijev klorid, famotidin, haloperidolijev laktat, labetalolijev klorid, lorazepam in prometazinijev klorid.

Zdravilo Angiox je kontraindicirano pri bolnikih z:

- znano preobčutljivostjo na bivalirudin, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali hirudine;
- aktivno krvavitvijo ali povečanim tveganjem za krvavitve zaradi motenj hemostaze ali trajnih motenj koagulacije ali obojega;
- resno nenadzorovano hipertenzijo;
- subakutnim bakterijskim endokarditisom;
- hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in pri dializnih bolnikih (glejte poglavje 4.3 SmPC).

Odmerjanje

Bolniki, ki bodo imeli PCI, vključno z bolniki z miokardnim infarktom z zvišanjem intervala ST (STEMI), pri katerih se bo izvedla primarna PCI

Priporočeni odmerek bivalirudina pri bolnikih, pri katerih se bo izvedla PCI, je intravenski bolus 0,75 mg/kg telesne mase, ki mu takoj sledi intravensko infundiranje s hitrostjo 1,75 mg/kg telesne mase/h vsaj v času trajanja postopka. Infundiranje 1,75 mg/kg telesne mase/h se lahko nadaljuje še največ 4 ure po PCI in nato še, v skladu s kliničnimi potrebami, 4–12 ur z zmanjšanim odmerkom 0,25 mg/kg telesne mase/h. Pri bolnikih s STEMI je treba infundiranje 1,75 mg/kg telesne mase/h nadaljevati še največ 4 ure po PCI in nato še, v skladu s kliničnimi potrebami, 4–12 ur z infundiranjem zmanjšane odmerka 0,25 mg/kg/h (glejte poglavje 4.4).

Bolniki po primarni PCI morajo biti pod strogim nadzorom glede kakršnih koli znakov in simptomov, ki bi kazali na srčno ishemijo.

Bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (UA/NSTEMI)

Priporočeni odmerek bivalirudina pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS), ki se zdravijo z zdravili, je 0,1 mg/kg kot intravenski bolus, ki mu sledi infundiranje 0,25 mg/kg/h. Pri bolnikih, ki bodo v nadaljnji zdravstveni obdelavi, lahko nadaljujete z infuzijo 0,25 mg/kg/h, do 72 ur.

Če je bolnik, ki se zdravi z zdravili, napoten na PCI, je treba dati dodatni bolus 0,5 mg/kg bivalirudina pred postopkom, hitrost infundiranja pa čez celoten čas postopka povečati na 1,75 mg/kg/h. Po PCI lahko nadaljujete z dajanjem zmanjšane infuzijskega odmerka 0,25 mg/kg/h, v trajanju 4 do 12 ur, v skladu s kliničnimi potrebami.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka koronarne arterijske premostitve (CABG – »coronary artery bypass graft«) brez uporabe črpalke, je treba uporabljati intravensko infuzijo bivalirudina do začetka kirurškega posega. Tik pred izvedbo kirurškega posega je treba injicirati 0,5 mg/kg bolusni odmerek, čemur sledi intravensko infundiranje 1,75 mg/kg/h, ki poteka med posegom.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka CABG ob uporabi črpalke, morate z intravensko infuzijo bivalirudina nadaljevati do 1 ure pred operacijo, po postopku pa infuzijo prekiniti in bolnika zdraviti z nefrakcioniranim heparinom (UFH).

Da bi zagotovili ustrezno dajanje bivalirudina, je potrebno pred dajanjem popolnoma raztopljeno, rekonstituirano in razredčeno zdravilo temeljito zmešati (glejte poglavje 6.6). Bolusni odmerek je treba dati s hitrim intravenskim vbrizgom, da celotni bolusni odmerek doseže bolnika pred začetkom postopka.

Da se zagotovi stalna infuzija zdravila po infuziji bolusa, morajo biti intravenske infuzijske linije napolnjene z bivalirudinom.

Odmerek infuzije je treba sprožiti takoj po bolusnem odmerku, zagotoviti, da infundirani odmerek doseže bolnika pred postopkom, ter zagotoviti neprekinjeno dajanje med trajanjem postopka. Varnost in učinkovitost bolusnega odmerka bivalirudina brez poznejše infuzije niso ocenjevali in ni priporočen, tudi če se načrtuje kratek postopek PCI.

Kot znak, da je bolnik prejel bivalirudin, se lahko uporablja zvečan aktivirani čas strjevanja krvi (ACT- activated clotting time).

Ledvična insuficienca

Zdravilo Angiox je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in dializnih bolnikih (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka pri AKS (0,1 mg/kg za bolus/0,25 mg/kg/h za infuzijo) ni treba prilagajati.

Bolniki z zmerno okvaro ledvic (GFR 30-59 ml/min), ki prestajajo PCI (ne glede na to, ali se zaradi AKS zdravijo z bivalirudinom ali ne), bi morali prejemati nižji infuzijski odmerek, ki je 1,4 mg/kg/h. Bolusnega odmerka ne bi smeli spreminjati glede na odmerjanje, opisano pri AKS ali PCI zgoraj.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerkov ni potrebna.

(Za popolne informacije o odmerjanju glejte poglavje 4.2 SmPC)

Rok uporabnosti

4 leta

Rekonstituirana raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet