

Farmakodünaamilised toimed

Bivalirudiini farmakodünaamiliste toimete hindamiseks võib kasutada hüübivusnäitajate, sealhulgas ACT määramist. ACT ja manustatud bivalirudiini annuse ning bivalirudiini plasmakontsentratsiooni vahel on positiivne korrelatsioon. 366 patsiendil läbi viidud uuringu andmetel võib öelda, et samaaegne ravi GP IIb/IIIa inhibiitoriga ei mõjuta ACT väärtusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes tagas bivalirudiini kasutamine PKI protseduuride ajal adekvaatse hüübivusevastase toime.

HORIZONS uuring (STEMI-ga patsiendid, kes saavad esmast PKI-d)

HORIZONS uuring oli eeldatav kaheharuline üksikpime randomiseeritud mitme keskpunktiline uuring, mille käigus uuriti bivalirudiini ohutust ja toimet STEMI-ga patsientidel, kes said esmast PKI-d stendi implantatsiooniga koos aeglaselt eralduva paklitakseelivaba stendi (TAXUS™) võrreldes identse katmata metallstendiga (Express2™). Kokku said 3602 patsienti juhuslikul valikul kas bivalirudiini (1800 patsienti) või fraksioneerimata hepariini + GP IIb/IIIa inhibiitori (1802 patsienti). Kõik patsiendid said atsetüülsalitsüülhapet ja klopidooreeli, 600 mg klopidooreeli annust said kaks korda rohkem patsiente (umbes 64%) kui neid patsiente, kes said 300 mg klopidooreeli annust. Ligikaudu 66% patsientidest said eelnevalt fraksioneerimata hepariini ravi.

HORIZONS-uuringus kasutatud bivalirudiini annus oli sama, mida kasutati REPLACE-2 uuringus (0,75 mg/kg boolussüsteemi, millele järgnes 1,75 mg/kg kehaaluse kohta/tunnis infusioon). Kokku rakendati esmast PKI-d primaarse ravilahendusena 92,9% ravitud patsientidest.

HORIZONS 30-päevase uuringu analüüsid ja tulemused (ravikavatsusliku) üldpopulatsiooni kohta on esitatud Tabelis 2. 1-aastase uuringu tulemused olid kooskõlas 30-päevase uuringu tulemustega.

HORIZONS-uuringu verejooksu definitsioonid ja tulemused on esitatud Tabelis 6.

Tabel 2. HORIZONS 30-päevase uuringu tulemused (ravikavatsuslikus populatsioonis)

Tulemusnäitaja	Bivalirudiin (%)	Fraksioneerimata hepariin + GP IIb/IIIa inhibiitor (%)	Suhteline risk [95% CI]	p-väärtus*
	N = 1800	N = 1802		
30 päeva komponendid				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Oluline verejooks ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Isheemilised komponendid				
Kõik surmapõhjused	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Korduv infarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Isheemilise sihtveresoone revaskulariseerimine	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Rabandus	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Ülekaalukas p-value.¹ Olulised kardiaalsed/isheemilised kõrvaltoimed (MACE) defineeriti kui üks alljärgnevatest: surm, korduv infarkt, rabandus või isheemilise sihtveresoone revaskulariseerimine.

² Oluline verejooks defineeriti ACUITY verejooksuskaala alusel.

ACUITY uuring (ebastabiilse stenokardiaga/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarktiga (ES/NSTEMI) patsiendid

ACUITY uuring oli prospektiivne, randomiseeritud, avatud uuring, milles võrreldi bivalirudiini koos või ilma GP IIb/IIIa inhibiitori(ga)ta (vastavalt uuringu harud B ja C) fraktsioneerimata hepariini või enoksapariini + GP IIb/IIIa inhibiitoriga (uuringu haru A) kokku 13819 kõrge riskiastmega ägeda koronaarsündroomiga patsiendil.

ACUITY uuringu harudes B ja C oli bivalirudiini soovitatavaks annuseks esialgne randomiseerimisjärgne intravenoosne boolusannus 0,1 mg/kg, millele järgnes intravenoosne infusioon annuses 0,25 mg/kg/tunnis angiograafia ajal või vastavalt kliinilisele vajadusele.

Nendele patsientidele, kellel oli näidustatud PKI, manustati täiendav bivalirudiini intravenoosne boolusannus 0,5 mg/kg ning intravenoosse infusiooni kiirus tõsteti 1.75 mg/kg/tunnis.

ACUITY uuringu harus A manustati fraktsioneerimata hepariini või enoksapariini vastavalt ebastabiilse stenokardiaga või mitte ST-elevatsiooniga müokardi infarktiga ägeda koronaarsündroomiga patsientide ravijuhistele. Uuringu harudes A ja B said patsiendid veel randomiseeritult GP IIb/IIIa inhibiitorit kas juba randomiseerimise järgselt (s.t. enne angiograafiat) või PKI ajal. Kokku 356 (7%) uuringu harusse C randomiseeritud patsientidest said GP IIb/IIIa inhibiitorit.

ACUITY uuringus osalenud kõrge riskiastmega patsiente, kellel oli näidustatud 72 tunni vältel angiograafia teostamine, iseloomustavad andmed olid kõigis kolmes uuringu harus sarnased. Ligemale 77%-l patsientidest oli tegemist korduva isheemiaga, 70%-l täheldati dünaamilisi muutusi EKG-s või kardiaalsete biomarkerite sisalduse suurenemist, 28%-l oli tegemist diabeediga ning umbes 99%-l patsientidest teostati 72 tunni vältel angiograafia.

Angiograafilise leiu alusel rakendati haigetel kas medikamentoosset ravi (33%) või teostati PKI (56%) või südame koronaararterite šunteerimine (11%). Täiendava antiagregantravina kasutati antud uuringus veel atsetüülsalitsüülhapet ja klopidogreeli.

Tabelites 3 ja 4 on kokku võetud ACUITY uuringu 30. päeva ja 1-aasta järelkontrolli tulemused uuringu üldpopulatsioonis (ravikavatsuslikus populatsioonis) ja nendel patsientidel, kes said uuringu protokolliga kohaselt atsetüülsalitsüülhapet ja klopidogreeli (enne angiograafiat või enne PKI-d).

Tabel 3. ACUTY uuring: 30. päeva ja 1-aasta kombineeritud isheemia tulemusnäitaja ja selle komponentide riski erinevused uuringu üldpopulatsioonis (ravikavatsuslik populatsioonis).

	Üldpopulatsioon (ravikavatsuslik populatsioon)				
	Haru A Fraktsio- neerimata hepariin/ Enoksapariin + GPIIa/IIIb inhibiitor (N = 4603) %	Haru B Bivalirudiin + GPIIa/IIIb inhibiitor (N = 4604) %	B-A riski erinevus (95%-lised usaldus- piirid)	Haru C Ainult bivalirudiin (N = 4612) %	C-A riski erinevus (95%-lised usaldus- piirid)
30. päev					
Kombineeritud isheemiline tulemusnäitaja	7,3%	7,7%	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8%	0,55 (-0,53, 1,63)
Surm	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Müokardi infarkt	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,53)
Erakorraline revaskulariseeri- mine	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (0,51, 0,72)
1-aasta					
Kombineeritud isheemiline tulemusnäitaja	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Surm	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,6)
Müokardi infarkt	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Erakorraline revaskulariseeri- mine	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabel 4. ACUTY uuring: 30. päeva ja 1-aasta kombineeritud isheemia tulemusnäitaja ja selle komponentide riski erinevused patsientidel, kes said uuringu protokolliga kohaselt atsetüülsalitsüülhapet ja klopidogreeli*.

	Patsiendid, kes said uuringu protokolliga kohaselt atsetüülsalitsüülhapet ja klopidogreeli				
	Haru A Fraktsioneerimata hepariin/Enoksapariin + GPIIa/IIIb inhibiitor (N = 2842) %	Haru B Bivalirudiin + GPIIa/IIIb inhibiitor (N = 2924) %	B-A riski erinevus (95%-lised usalduspiirid)	Haru C Ainult bivalirudiin (N = 2911) %	C-A riski erinevus (95%-lised usalduspiirid)
30. päev					
Kombineeritud isheemiline tulemusnäitaja	7,4%	7,4%	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0%	-0,35 (-1,68, 0,99)
Surm	1,4	1,4	0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Müokardi infarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Erakorraline revaskulariseerimine	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1-aasta					
Kombineeritud isheemiline tulemusnäitaja	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Surm	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Müokardi infarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Erakorraline revaskulariseerimine	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	0,53 (-2,02, 0,96)

*Klopidogreeli manustati enne angiograafiat või enne PKI-d.

Tabelis 6 on toodud verejooksude esinemissagedus kuni 30. päevani vastavalt ACUTY ja TIMI raskusastmete klassifikatsioonile uuringu ravikavatsuslikus populatsioonis. Tabelis 7 on toodud verejooksude esinemissagedus kuni 30. päevani vastavalt ACUTY ja TIMI raskusastmete klassifikatsioonile uuringu protokolliga kohases populatsioonis. Bivalirudiini paremust võrreldes fraktsioneerimata hepariini/ensoksapariini + GPIIb/IIIa inhibiitoriga verejooksu episoodide esinemissageduse vähendamisel täheldati uuringus ainult bivalirudiini monoterapia harus.

REPLACE-2 uuring (PKI-d saanud patsiendid)

Enam kui 6000 perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuriga patsienti hõlmava randomiseeritud, topeltpimedana uuringu (REPLACE-2) 30 protseduurijärgse päeva tulemused, mis põhinevad kombineeritud nelik- ja kolmik-tulemusnäitajal, on esitatud Tabelis 5. REPLACE-2 uuringu verejooksu definitsioonid ja tulemused on esitatud Tabelis 6.

TABEL 5. REPLACE-2 uuringu tulemused: 30 päeva tulemusnäitajad (ravikavatsuslik ja protokollijärgne populatsioon)

Tulemusnäitaja	Ravikavatsuslik		Protokollijärgne	
	bivalirudiin (N=2994) %	hepariin + GPIIb/IIIa inhibiitor (N=3008) %	bivalirudiin (N=2902) %	hepariin + GPIIb/IIIa inhibiitor (N=2882) %
Neliktulemusnäitaja	9,2	10,0	9,2	10,0
Kolmiktulemusnäitaja*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponendid:				
Surm	0,2	0,4	0,2	0,4
Müokardi infarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Oluline verejooks** (põhineb mitte-TIMI kriteeriumitel – vt lõik 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Erakorraline revaskulariseerimine	1,2	1,4	1,2	1,3

* ei hõlma olulise verejooksu komponenti. **p < 0,001

Tabel 6. Olulise verejooksu määrad bivalirudiini kliiniliste uuringute 30 päeva tulemusnäitajate hulgas ravikavatsuslikes populatsioonides

	Bivalirudiin (%)			Bivalirudiin + GP IIb/IIIa inhibiitor (%)	Fraksioneerimata hepariin/Enoksapariin ¹ + GP IIb/IIIa inhibiitor (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 3008	N = 4603	N = 1802
Protokol- lijärgne oluline verejooks	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI oluline (mitte- CABC) verejooks	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoksapariini kasutati võrdlemiseks ainult ACUITY uuringus.

Tabel 7. ACUITY uuring; kuni 30. päevani aset leidnud veritsusjuhtumid protokolljärgselt* klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhapet saanud patsientide populatsioonis

	Fraktsioneerimata hepariin/enoksapariin + GP IIb/IIIa inhibiitor (N= 2842) %	Bivalirudiin + GP IIb/IIIa inhibiitor (N=2924) %	Ainult bivalirudiin (N=2911) %
ACUITY oluline verejooks	5,9	5,4	3,1
TIMI oluline verejooks	1,9	1,9	0,8

*klopidooreli manustati enne angiograafiat või enne PKI-d

Verejooksu definitsioonid

REPLACE-2 uuringus oli oluline verejooks defineeritud kui üks alljärgnevaist: intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks, verekaotus, mis nõudis vähemalt kahe ühiku täisvere või punaste vereliblede ülekannet, verejooks, mille tulemusel vere hemoglobiinisaldus langes üle 3 g/dl või hemoglobiinisaldus langes üle 4 g/dl (või 12% hematokrit), kuid veritsuskohta ei tuvastatud.

ACUITY uuringus oli oluline verejooks defineeritud kui üks alljärgnevaist: intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks, intraokulaarne verejooks, verejooks punktsioonikohast, mis nõudis radioloogilist või kirurgilist vahelesegamist, ≥ 5 cm diameetriga hematoom punktsioonikohas, vere hemoglobiinisalduse langus ≥ 4 g/dl ilma kindlakstehtud verejooksu kohata, vere hemoglobiinisalduse langus ≥ 3 g/dl koos kindlakstehtud verejooksu kohaga, korduv operatsioon verejooksu tõttu, mistahes verekomponendi transfusioon. Ka HORIZONS uuringus oli oluline verejooks defineeritud ACUITY skaala alusel. TIMI oluline verejooks oli defineeritud kui intrakraniaalne verejooks või hemoglobiinisalduse langus ≥ 5 g/dl.

Hepariini poolt põhjustatud trombotsütoopenia (HIT) ja hepariini poolt põhjustatud trombotsütoopenia-tromboosi sündroom (HIT/HITTS)

Väikese arvu HIT/HITTS sündroomiga patsientidel läbi viidid kliinilistest uuringutest on saadud vähe andmeid Angiox'i kasutamise kohta nimetatud patsientidel.

Lapsed

Kliinilises uuringus TMC-BIV-07-01 vastas aktiveeritud koagulatsiooniajaga mõõdetud farmakodünaamiline ravivastus täiskasvanute uuringutes täheldatule. Aktiveeritud koagulatsiooniaeg (ACT) pikenes bivalirudiini kontsentratsiooni suurenedes kõikidel patsientidel alates vastündinutest kuni vanemate lasteni, samuti täiskasvanutel. ACT vs kontsentratsiooni andmed näitavad täiskasvanutel kontsentratsiooni ja ravivastuse kõvera väiksemat suundumust võrreldes vanemate (6 aastat kuni < 16 aastat) ja nooremate lastega (2 aastat kuni < 6 aastat) ning vanematel lastel võrreldes imikutega (31 päeva kuni < 24 kuud) ja vastündinutega (sünnist kuni 30 päevani). Farmakodünaamiliste mudelite kohaselt tuleneb see mõju vastündinute ja imikute kõrgemast ravieelsest ACT tasemest võrreldes vanemate lastega. Kuid 400-sekundilise ACT taseme lähedal kõikide rühmade (täiskasvanud ja kõik laste rühmad) ACT väärtused ühtlustuvad. ACT kasutamise kliinilise kasulikkuse vastündinute ja laste puhul tuleb suhtuda ettevaatusega, arvestades nende hematoloogilist arengut.

Uuringus täheldati tromboosinähte (9/110, 8,2%) ja olulisi veritsemisnähte (2/110, 1,8%). Muud sageli esinenud kõrvaltoimed olid jalaarteri pulsi aeglustumine, verejooks kateetri sisestamiskohal, ebanormaalne pulss ja iiveldus (vastavalt 8,2%, 7,3%, 6,4% ja 5,5%). Viiel patsiendil oli ravi alustamise järgne trombotsüütide väikseim arv < 150 000 rakku/mm³, mis tähendas trombotsüütide arvu $\geq 50\%$ vähenemist võrreldes ravieelse tasemega. Kõik 5 nähtu olid seotud südame lisaprotseduuridega, milles kasutati hepariiniga hüübimisvastast ravi (n = 3), või infektsioonidega

(n = 2). Populatsiooni farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs ja kontsentratsiooni ning kõrvaltoimete hindamise mudel selle uuringu andmete põhjal näitasid, et laste puhul oli täiskasvanutel saavutatud plasmasisaldusega sarnasel sisaldusel annustamisel tromboosinähte vähem ja toime veritsemisnähtudele puudus (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bivalirudiini farmakokineetilisi omadusi on uuritud perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuriga patsientidel ning ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, ja on leitud, et bivalirudiini farmakokineetika on lineaarne.

Imendumine

Bivalirudiini biosaadavus intravenoosel manustamisel on täielik ja kohene. Keskmise tasakaalukontsentratsioon bivalirudiini pideva intravenoosse infusiooni juures kiirusel 2,5 mg/kg kehakaalu kohta tunnis on 12,4 µg/ml.

Jaotumine

Bivalirudiin jaotub kiiresti plasma ja ekstratsellulaarse vedeliku vahel. Tasakaalukontsentratsiooni staadiumi jaotusruumala on 0,1 l/kg. Bivalirudiin ei seonu plasmavalkudega (välja arvatud trombiin) ega erütrotsüütidega.

Biotransformatsioon

Kuna tegemist on peptiidiga, võib eeldada, et bivalirudiin lagundatakse organismis selle algkomponentideks aminohapeteks, mis seejärel kasutatakse ära organismi üldistes ainevahetusprotsessides. Bivalirudiini metaboliseerivad proteaasid, sealhulgas trombiin. Bivalirudiini esmane metaboliit, mis tekib N-terminaalse järjestuse Arg₃-Pro₄ sideme lõhustamise tagajärjel trombiini poolt, ei ole aktiivne, sest ei oma afiinsust trombiini katalüütilise aktiivseondumiskoha suhtes. Umbes 20% bivalirudiinist eritub muutmatusel kujul uriiniga.

Eritumine

Aja-kontsentratsioonikõvera profiili intravenoosel manustamisel kirjeldab hästi kahekambiline mudel. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel järgib eliminatsioon esimese järgu protsessi terminaalse poolväärtusajaga 25 ±12 minutit. Sellele vastav kliirens on umbes 3,4 ±0,5 ml/min/kg.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole bivalirudiini farmakokineetikat uuritud, ent võib eeldada, et see ei ole muutunud, sest bivalirudiini ei metaboliseerita maksa ensüümsüsteemide – nagu näiteks tsütokroom P450 isoensüümid – vahendusel.

Neerupuudulikkus

Bivalirudiini süsteemne kliirens väheneb koos glomerulaarfiltratsiooni langusega. Normaalse neerufunktsiooniga ja kerge neerupuudulikkusega patsientidel on bivalirudiini kliirens sarnane. Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidel on kliirens vähenenud umbes 20% võrra ja dialüüsravi vajavatel patsientidel umbes 80% võrra (vt Tabel 8).

Tabel 8. Bivalirudiini farmakokineetilised parameetrid normaalse neerufunktsiooniga ja neerupuudulikkusega patsientidel

Neerufunktsioon (glomerulaarfiltratsioon)	Kliirens (ml/min/kg)	Poolväärtusaeg (minutit)
Normaalne neerufunktsioon (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Kerge neerupuudulikkus (60–89 ml/min)	3,4	22
Mõõdukas neerupuudulikkus (30–59 ml/min)	2,7	34
Raske neerupuudulikkus (10–29 ml/min)	2,8	57
Dialüüsiravi vajavad patsiendid (dialüüsiravi mittaasaamise korral)	1,0	3,5 tundi

Eakad patsiendid

Koos neerufunktsiooni mõjuga bivalirudiini farmakokineetilistele parameetritele on uuritud ka farmakokineetikat eakatel patsientidel. Annuse kohandamisel nimetatud patsientide grupis tuleb lähtuda neerufunktsioonist (vt lõik 4.2).

Sugu

Bivalirudiini farmakokineetikas ei ole leitud soolisi erinevusi.

Lapsed

Kliinilises uuringus 110 lapsega (vastsündinud kuni < 16-aastased), kellele tehti perkutaanseid intravaskulaarseid protseduure, hinnati bivalirudiini ohutust ja farmakokineetilist ning farmakodünaamilist profiili [TMC-BIV-07-01]. Uuriti täiskasvanute puhul heakskiidetud kehakaalupõhise intravenoosse boolusannuse 0,75 mg/kg ja sellele järgneva infusiooni 1,75 mg/kg tunnis kasutamist. Farmakokineetilise/farmakodünaamilise analüüsi tulemuste kohaselt oli ravivastus täiskasvanute omaga sarnane, kuigi bivalirudiini kehakaaluga normaliseeritud kliirens (ml/min/kg) oli täiskasvanutel suurem kui vanematel lastel ja vähenes vanuse kasvades.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomkatsetes piirdus bivalirudiini toksilisus korduval või pideval manustamisel (1...4 päeva vältel annustes, mis ületasid kliinilise tasakaalukontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsiooni kuni 10-kordselt) ülemääraste farmakoloogiliste toimetega. Ühekordse ja korduva manustamisega uuringute tulemuste võrdlemisest ilmnas, et toksilisus oli eelkõige seotud ekspositsiooni kestvusega. Kõik kõrvaltoimed – nii primaarsed kui ka sekundaarsed -, mis tulenesid ülemäärasest farmakoloogilisest toimest, olid pöörduvad. Ebasoovitavaid toimeid, mis tulenesid pikaajast füsioloogilisest stressist vastusena vere mittehomeostaatilisele hüübivusseisundile, ei täheldatud lühiaegse ekspositsiooni korral, mis vastab kliinilisele kasutamisele, seda isegi oluliselt suuremate annuste korral.

Bivalirudiin on mõeldud lühiaegseks kasutamiseks, seetõttu puuduvad andmed bivalirudiini kartsinogeense potentsiaali kohta kestval kasutamisel. Vastavates standardsetes uuringutes ei leitud bivalirudiinil mutageenset ega klastogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumhüdroksiid 2% (pH stabiliseerimiseks).

6.2 Sobimatus

Hägususe, mikroosakeste või silmaga nähtava sademe tekkeohu tõttu ei tohi järgmisi ravimeid manustada bivalirudiiniga sama veenitee kaudu: alteplaas, amiodaroonvesinikkloriid, amfoteritsiin B, kloorpromasiinvesinikkloriid (HCL), diasepaam, prokloorperasiinedisülaad, reteplaas, streptokinaas ja vankomütsiinvesinikkloriid.

Järgmisel kuuel ravimil on bivalirudiiniga doosist ja kontsentratsioonist sõltuv sobimatus. Tabelis 9 on kokkuvõte nende ainete sobivatest ja mittesobivatest kontsentratsioonidest bivalirudiini kasutamisel toatemperatuuril (23 °C). Bivalirudiiniga sobimatud meditsiinitooted kontsentratsioonides, mis ületavad sobivaid kontsentratsioone, on: dobutamiin-hüdrokloriid, famotidiin, haloperidoollaktaat, labetalool-hüdrokloriid, lorasepaam ja prometasiin-hüdrokloriid.

Tabel 9. Bivalirudiiniga sobimatud doosi-kontsentratsiooni sobimatusega ravimid.

Doosi-kontsentratsiooni sobimatusega ravimid	Sobivad kontsentratsioonid	Sobimatud kontsentratsioonid
Dobutamiin-HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidiin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidoollaktaat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalool-HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorasepaam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometasiin-HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Valmislahus: säilitamisel temperatuuril 2–8 °C on valmislahus keemilis-füüsikaliselt stabiilne 24 tunni vältel. Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud valmislahus: säilitamisel temperatuuril 25 °C on lahjendatud valmislahus keemilis-füüsikaliselt stabiilne 24 tunni vältel.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Mikrobioloogilisest aspektist tuleb Angiox'i lahus kohe ära kasutada. Kui seda ei tehta, vastutab valmislahuse ja lahjendatud valmislahuse säilitusaja ja säilitustingimuste eest kasutaja ja see ei tohiks temperatuuril 2–8 °C üldjuhul olla pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul kui valmislahuse valmistamine/lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud asepiilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Angiox'i tarnitakse lüofiliseeritud pulbrina 10 ml-ses ühekordseks kasutamiseks mõeldud I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud butüülkummikorgi ja alumiiniumist kinnitusrõngaga.

Angiox on saadaval 10 viaalises pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamisyjuhend valmistamiseks:

Angiox'i lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat.

Angiox'i viaalile lisatakse 5 ml steriilset süstevett ja loksutatakse seda kuni pulber on täielikult lahustunud ja lahus on muutunud selgeks.

Seejärel tõmmatakse viaalist välja 5 ml lahust, mis edasi lahjendatakse 50 ml 5% glükoosi süstelahusega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega lõppkontsentratsioonini 5 mg/ml.

Valmislahust/lahjendatud valmislahust tuleb visuaalselt uurida selles leiduvate lahustumata osakeste ja lahuse värvuse suhtes. Osakesi sisaldavat lahust ei tohi kasutada.

Valmislahus/lahjendatud valmislahus on selge või kergelt opalestseeruv, värvitu või kergelt kollakas lahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/289/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.09.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Selleks, et tagada Angiox'i õige kasutamine ja vältida ravi vigu. Hariduslik materjal hõlmab ettekande slaidikomplekti, riskijuhtimiskava riskide minimeerimise meetmete seas kirjeldatud annustamiskaarte ning ravimi omaduste kokkuvõtte koopiat. Hariduslikku materjali kasutatakse kõigis liikmesriikides nii esialgseks koolituseks kui ka korduvate koolituste läbiviimiseks, kui saadakse teateid ainult boolusannuse kasutamise kohta sellele järgneva infusioonita.

Slaidikomplekt peab sisaldama järgmist olulist teavet.

- Heakskiidetud annus perkutaanse koronaarse interventsiooni (PKI) korral: Angiox'i heakskiidetud annustamisskeem on 0,75 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse boolussüstena, millele järgneb kohe intravenoosne infusioon kiirusega 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis vähemasti protseduuri kestuse vältel.
- Angiox'i tuleb kasutada boolusannusena, millele järgneb kohe intravenoosne infusioon, seda ka lühiaegse planeeritud PKI protseduuri korral. Angiox'i ei tohi kasutada lahjendamata.

- Patsientidele, kellel teostatakse PKI, PEAB bivalirudiini esialgu manustama intravenoosse boolussüstena, millele järgneb intravenoosne infusioon. Selline annustamisskeem on vajalik plasmakontsentratsiooni saavutamiseks ja säilitamiseks, mis tagab tõhusa isheemiavastase kaitse PKI ajal. Arvestades bivalirudiini lühikest poolväärtusaega (25 minutit), langeb bivalirudiini plasmakontsentratsioon juba minutite jooksul allapoole vajalikku taset, kui Angiox'i boolussüste järel ei alustata infusiooniga.
- ImproveR-i registriuuringus selgus, et Euroopa Liidus kasutati kliinilises praktikas ainult boolusannust (sellele järgneva infusioonita). Nimetatud annustamisskeem oli seotud haiglaraviaegsete isheemiliste sündmuste (olulised kardiovaskulaarsed sündmused, MACE) suurenenud esinemissagedusega. Ainult Angiox'i boolusannuse manustamise ohutust ja efektiivsust ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud ja see ei ole soovitatav, isegi juhul, kui ette on näha lühiaegne PKI protseduur.
- Angiox on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega (glomerulaarfiltratsioon < 30 ml/min) ja dialüüsravi vajavatele patsientidele.
- Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (glomerulaarfiltratsioon 30-59 ml/min) tuleb infusiooni kiirust vähendada 1,4 mg/kg/h. Boolusannus on endiselt 0,75 mg/kg (või 0,5 mg/kg patsientidel, kellel tehakse PKI protseduur pärast seda, kui bivalirudiini on manustatud juba enne angiograafia kabinetti suunamist (ES/NSTEMI patsiendid).

Annustamiskaart peab sisaldama järgmist olulist teavet.

- Angiox'i tuleb kasutada boolusannusena, millele järgneb kohe intravenoosne infusioon, seda ka lühiaegse planeeritud PKI protseduuri korral.
- Ärge kasutage bivalirudiini enne selle lahjendamist.
- Tabel Angiox'i annustega sõltuvalt patsiendi kehakaalust.
- Angiox on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega (glomerulaarfiltratsioon < 30 ml/min) ja dialüüsravi vajavatele patsientidele.
- Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (glomerulaarfiltratsioon 30-59 ml/min) tuleb infusiooni kiirust vähendada 1,4 mg/kg/h. Boolusannus on endiselt 0,75 mg/kg (või 0,5 mg/kg patsientidel, kellel tehakse PKI protseduur pärast seda, kui bivalirudiini on manustatud juba enne angiograafia kabinetti suunamist (ES/NSTEMI patsiendid).
- Lühike teave lahuse valmistamise ja manustamise kohta.

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis enne annustamiskaardi levitamist kooskõlastama selle koos teabedastuskavaga kohalikus ravimiametis.

Angiox'i annustamiskaardi kasutamine on soovitatav vaid kiire referentsjuhisena. Arstidel on soovitatav tutvuda enne ravimi kasutamist Angiox'i omaduste kokkuvõttega, kus on toodud täielikud juhised annustamise kohta.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (10-viaaline pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Angiox 250 mg süste- või infusioonilahuse kontsentradi pulber
Bivalirudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 250 mg bivalirudiini.
Valmistatud lahuse 1 ml sisaldab 50 mg bivalirudiini.
Pärast lahendamist sisaldab 1 ml 5 mg bivalirudiini.

3. ABIAINED

Mannitool, 2% naatriumhüdroksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahuse kontsentradi pulber
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Lüofiliseeritud pulber: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valmistatud lahus: Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud valmislahus: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/289/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' kirja (punktkirja) mitte lisamiseks on aktsepteeritav.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Angiox 250 mg kontsentraadi pulber
Bivalirudiin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU Või ÜHIKUTE JÄRGI

250 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Angiox 250 mg süste- või infusioonilahuse kontsentraadi pulber Bivalirudiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukords

1. Mis ravim on Angiox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Angiox'i kasutamist
3. Kuidas Angiox'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Angiox'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Angiox ja milleks seda kasutatakse

Angiox sisaldab ainet bivalirudiin, mis on tromboosivastane ravim. Tromboosivastased ravimid takistavad verehüüvete (trombide) tekkimist.

Angiox'i kasutatakse patsientidel:

- kellel esineb südamehaigusest (äge koronaarsündroom – ÄKS) tingitud valu rindkeres;
- kellel teostatakse kirurgiline protseduur vere soonte umbumise likvideerimiseks (angioplastika ja/või perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduur – PKI).

2. Mida on vaja teada enne Angiox'i kasutamist

Ärge kasutage Angiox'i

- kui olete bivalirudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) või hirudiinide (samuti verd vedeldavad ravimid) suhtes allergiline;
- kui teil on või on hiljuti olnud verejooks maost, soolestikust, põiest või teistest organitest, näiteks kui te olete märganud verd oma väljaheites või uriinis (välja arvatud menstruatsiooniverejooks);
- kui teil on tegemist vere hüübimishäirega (trombotsüütide väikese arvuga veres);
- kui teil on ravile raskesti alluv kõrge vererõhk;
- kui teil on südamekoe infektsioon;
- kui teil on raske neeruhaigus või kui te vajate dialüüsravi.

Konsulteerige oma arstiga, kui te milleski kahtlete.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Angiox'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- kui esineb verejooks (kui see juhtub, katkestatakse Angiox'i manustamine). Ravi ajal jälgib arst, kas teil esineb verejooksu.
- kui teid on varem ravitud Angiox'iga sarnaste ravimitega (nt lepirudiin).

- enne süstimise või infusiooni algust informeerib arst teid allergilise reaktsiooni nähtudest. See reaktsioon esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).
- juhul, kui teile teostatakse südant verega varustavate arterite kiiritusravi protseduur (beeta- või gammabrahühüteraapia)

Pärast Angiox'i kasutamist südamenähu ravimiseks peate jääma vähemalt 24 tunniks haiglasse, kus teid jälgitakse teie haiglaravile suunamise tinginud südamenähule sarnaste võimalike sümptomite ja tunnuste suhtes.

Lapsed ja noorukid

- Kui te olete laps (alla 18aastane) ei ole see ravim teile sobiv.

Muud ravimid ja Angiox

Teatage oma arstile:

- kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui te võtate verd vedeldavaid ravimeid või verehübimismvastaseid ravimeid (antikoagulandid või tromboosivastased ravimid, nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan, rivaroksabaan, atsetüülsalitsüülhape, klopidogreel, prasugreel, tikagreloor).

Nimetatud ravimid võivad suurendada verejooksu ohtu, kui neid kasutatakse samaaegselt koos Angiox'iga. Angiox võib mõjutada teie varfariiniga vereanalüüsi tulemust (INR).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse korral võib Angiox'i kasutada üksnes äärmise vajaduse korral. Selle üle, kas antud ravim on teile sobiv või mitte otsustab teie arst. Rinnaga toitmise ajal otsustab teie arst kas kasutada Angiox'i või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teadaolevalt on selle ravimi toime lühiaegne. Angiox'i kasutatakse ainult haiglaravis. Seetõttu ei mõjuta Angiox ilmselt teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Angiox sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi viaali kohta, mis tähendab, et see on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Angiox'i kasutada

Angiox'i kasutatakse ainult arsti järelevalve all. Arst otsustab kui palju Angiox'i teile manustatakse ja valmistab ravimi ette.

Annus sõltub teie kehakaalust ja Angiox'i kasutamise näidustusest.

Annus

Äge koronaarsündroomi (ÄKS) ravi saavatel patsientidel on soovitatav **algannus:**

0,1 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse süstena, millele järgneb (tilk)infusioon veeni annusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis kuni 72 tunni jooksul. Kui te pärast seda vajate perkutaanse koronaarse interventsiooni (PKI) protseduuri, siis suurendatakse annus järgmiselt:

- 0,5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse süstena, millele järgneb infusioon veeni annusega 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis PKI ajal.
- Pärast seda protseduuri võidakse intravenooset infusiooni jätkata lisaks 4...12 tunni jooksul annusega **0,25 mg/kg** kehakaalu kohta tunnis.

Kui teil on tarvis teha kunstliku vereringega südame pärgarterite šunteerimine, tuleb bivalirudiini ravi kas 1 tund enne operatsiooni algust lõpetada või antakse täiendav süsteds doos 0,5 mg/kg kehakaalu kohta, millele järgneb infusioon 1,75 mg/kg kehakaalu kohta operatsiooni ajal.

Patsientidel, kellele teostatakse perkutaanne koronaarne interventsioon (PKI), on soovitatav annus:

- **0,75 mg/kg** kehakaalu kohta intravenoosse süstena, millele järgneb intravenoosne tilkinfusioon annusega **1,75 mg/kg** kehakaalu kohta tunnis vähemalt PKI protseduuri ajal. Intravenooset infusiooni võib selle annusega jätkata kuni 4 tunni vältel pärast PKI protseduuri ja STEMI patsientidel (raske infarktiga patsientidel) tuleb seda jätkata selle annusega kuni 4 tunni vältel. Infusiooni järel võib teha lisaks 4...12 tunni vältel infusiooni väiksema annusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis.

Neerukahjustuse korral võidakse Angiox'i annust vähendada.

Eakatel, kelle neerufunktsioon on halvenenud, võib osutada vajalikuks annuse vähendamise.

Selle üle, kui kaua ravi Angiox'iga jätkata, otsustab teie arst.

Angiox'i manustatakse esmalt süstena ja seejärel tilkinfusioonina veeni (mitte kunagi lihasesse). Ravimit manustab ja selle kasutamist jälgib südamehaigustega patsientide ravimise kogemust omav arst.

Kui teile manustatakse rohkem Angiox'i kui ette nähtud

Arst otsustab teie ravi üle, sealhulgas ravi katkestamise ja haigusnähtude jälgimise üle.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil tekib mis tahes järgmine potentsiaalselt tõsine kõrvaltoime:

- **haiglas viibimise ajal: öelge seda kohe arstile või meditsiiniõele**
- **pärast haiglast lahkumist: pöörduge kohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda**

Kõige sagedasem (võib esineda kuni 1 inimesel 10st) Angiox'i tõsine kõrvaltoime on suur sisemine verejooks, mis võib leida aset mis tahes kehaosas (nt maos, seedetraktis (sh veriokse või veri väljaheites, kõhuõõnes, kopsudes, niudepiirkonnas, põies, südames, silmas, kõrvas, ninas või ajus). See võib harvadel juhtudel põhjustada insulti või olla isegi surmav. Sisemise verejooksu nähtudeks võivad olla turse või valu niudepiirkonnas või käsivarres, seljavalu, verevalum, peavalu, verikõha, roosa või punane uriin, higistamine, minestustunne või iiveldus või pearinglus madala vererõhu tõttu. Verejooks on tõenäolisem, kui Angiox'i kasutatakse koos muude antikoagulantide või antitrombootiliste ravimitega (vt lõiku 2 Kasutamine koos teiste ravimitega).

- Verejooks ja verevalum punktsiooni kohal (pärast PKI-ravi) võib olla valulik. See võib vajada harva operatsiooni niudepiirkonna veresoone ravimiseks (fistul, pseudoaneurüsm) (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) võib trombotsüütide arv väheneda, mis võib igasugust verejooksu raskendada. Igemeverejooks (aeg-ajalt esinev, võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) ei ole tavaliselt tõsine.
- Allergilisi reaktsioone esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) ja need ei ole tavaliselt rasked, kuid võivad teatud tingimustel muutuda raskeks ja olla harvadel juhtudel fataalsed madala vererõhu (šoki) tõttu. Need võivad alata piiratud sümptomitega, nagu sügelus, nahapunetus, lööve või väikesed muhud nahal. Mõnikord võivad reaktsioonid olla raskemad sügelustundega kurgus, kurgupaistetusega, silmade, nää, keele ja huulte tursega, vilistava sissehingamisega (striidor), hingamisraskustega või väljahingamise takistusega.
- Tromboos (verehüüve) on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), mis võib põhjustada tõsiseid või fataalseid komplikatsioone nagu näiteks südameatakk. Tromboos võib olla südamearterite tromboos (tromb südamearterites või stendis, tuntav südameinfarktina, mis võib ka surmaga lõppeda) ja/või kateetri tromboos, neid mõlemat esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st).

Kui teil tekib mõni allpool nimetatud potentsiaalselt vähemtõsine kõrvaltoime, siis:

- **haiglas olles informeerige sellest koheselt oma arsti või meditsiiniõde;**
- **pärast haiglast lahkumist küsige kõigepealt nõu oma arstilt. Kui te ei saa arstiga ühendust, pöörduge koheselt lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda**

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vähene verejooks

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- aneemia (vererakkude vähesus)
- hematoom (verevalum)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- iiveldus ja/või oksendamine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- INR-i taseme (varfariini vereanalüüsi tulemus) tõus (vt lõik 2 "Muud ravimid ja Angiox")
- stenokardia või valu rinnus;
- aeglane südame tegevus;
- kiire südame tegevus;
- õhupuudustunne;
- reperfusiooni kahjustus (tagasivoolu puudumine või aeglustumine): südamearterite voolu vähenemine pärast nende avamist.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Angiox'i säilitada

Angiox on ainult haiglas kasutatav ravim, seega vastutavad Angiox'i säilitamise eest tervishoiutöötajad.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Lüofiliseeritud (külmkuivatatud) pulber: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valmistatud lahus: Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud valmislahus: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Lahus peab olema selge või kergelt opalestsentne, värvitu või kergelt kollakas.

Arst kontrollib enne manustamist lahust visuaalselt ja ei luba kasutada lahust, mis sisaldab nähtavaid osakesi või on värvi muutnud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Angiox sisaldab

- Toimeaine on bivalirudiin.
- Üks viaal sisaldab 250 mg bivalirudiini.
- Pärast valmistamist (5 ml süstevee lisamist viaali pulbri lahustamiseks) sisaldab 1 ml 50 mg bivalirudiini
- Pärast lahjendamist (5 ml lahustatud lahuse segamist infusioonikotis [kogumaht 50 ml] glükoosilahuse või naatriumkloriidi lahusega) sisaldab 1 ml 5 mg bivalirudiini
- Teised abiained on mannitool ja naatriumhüdroksiid 2% (pH stabiliseerimiseks).

Kuidas Angiox välja näeb ja pakendi sisu

Angiox on pulber süste- või infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks

Angiox on valge või kollakasvalge pulber klaasviaalis.

Angiox on saadaval 10 viaalises pakendis.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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) 24916041E-mail:
medical.information@themedco.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +352 80028211ou/oder
+35224871691
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd
Τηλ: Τηλ: +357-22677710

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

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

United Kingdom
The Medicines Company UK LtdTel :
+44 (0)800 587 4149
or +44 (0)203 684 6344
E-mail :
medical.information@themedco.com

Infoleht on viimati uuendatud:

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tervishoiutöötajatele on täielik teave ravimi määramiseks esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes.

Angiox on näidustatud antikoagulantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel teostatakse perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduur (PKI), k.a ST elevatsiooniga müokardi infarktiga (STEMI) patsiendid, kes saavad esmast PKI-d.

Angiox on näidustatud ka ebastabiilse stenokardia/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarktiga (UA/NSTEMI) täiskasvanud patsientide raviks, kellel plaanitakse erakorralist või varast interventsiooni protseduuri.

Angiox'i tuleb manustada koos atsetüülsalitsüülhappe ja klopidogreeliga.

Kasutamishend valmistamiseks

Angiox'i lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat.

Angiox'i viaalile lisatakse 5 ml steriilset süstevett ja loksutatakse seda kuni pulber on täielikult lahustunud ja lahus on muutunud selgeks.

Seejärel tõmmatakse viaalist välja 5 ml lahust, mis edasi lahjendatakse 50 ml 5% glükoosi süstelahusega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega lõppkontsentratsioonini 5 mg/ml.

Valmislahust/lahjendatud valmislahust tuleb visuaalselt uurida selles leiduvate lahustumata osakeste ja lahuse värvuse suhtes. Osakesi sisaldavat lahust ei tohi kasutada.

Valmislahus/lahjendatud valmislahus on selge või kergelt opalestseeruv, värvitu või kergelt kollakas lahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

Sobimatus

Hägususe, mikroosakeste või silmaga nähtava sademe tekkeohu tõttu ei tohi järgmisi ravimeid manustada bivalirudiiniga sama veenitee kaudu: alteplaas, amiodaroonvesinikkloriid, amfoteritsiin B, kloorpromasiinvesinikkloriid (HCL), diasepaam, prokloorperasiinedisülaat, reteplaas, streptokinaas ja vankomütsiinvesinikkloriid.

Järgmisel kuuel ravimil on bivalirudiiniga annusest ja kontsentratsioonist sõltuv sobimatus. Kokkuvõtte nende ainete sobivatest ja mittesobivatest kontsentratsioonidest on esitatud lõigus 6.2. Bivalirudiiniga sobimatud ravimpreparaadid kontsentratsioonides, mis ületavad sobivaid kontsentratsioone, on: dobutamiin-hüdrokloriid, famotodiin, haloperidoollaktaat, labetalool-hüdrokloriid, lorasepaam ja prometasiin-hüdrokloriid.

Vastunäidustused

Angiox on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või hirudiinide suhtes;
- aktiivne verejooks või verejooksu oht hemostaasi häirete ja/või pöördumatute hüübivushäirete tõttu;
- raske ravimata hüpertensioon
- alaäge bakteriaalne endokardiit
- raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsioon < 30 ml/min) ja dialüüsravi vajavad patsiendid (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.3)

Annustamine

PKI-d, k.a ST-segmendi elevatsiooniga müokardi infarktiga (STEMI) esmast PKI-d saavad patsiendid

Bivalirudiini soovitatav annus PKI-d saavatel patsientidel on 0,75 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse boolussüstena, millele järgneb koheselt intravenoosne infusioon kiirusega 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis vähemasti protseduuri kestuse vältel. Infusiooni 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis võib jätkata kuni 4 tundi PKI järel ja edasi võib kliinilise vajaduse korral jätkata vähendatud annusega infusiooniga kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis 4...12 tunni vältel. STEMI patsientidel tuleb infusiooni annusega 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis jätkata kuni 4 tundi pärast PKI-d ja kliinilise vajaduse korral jätkata infusiooni vähendatud annusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis 4...12 tunni vältel (vt lõik 4.4).

Pärast esmast PKI-d tuleb patsiente hoolikalt jälgida südamelihase isheemiale vastavate nähtude ja sümptomite osas.

Ebastabiilse stenokardiaga/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarktiga (ES/NSTEMI)patsiendid

Bivalirudiini soovitatav algannus ägeda koronaarsündroomiga konservatiivsel ravil patsientidel on 0,1 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse boolussüstena, millele järgneb intravenoosne infusioon kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis. Arstide järelevalve alla jäävatel patsientidel võib infusiooni jätkata kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis kuni 72 tunni vältel pärast.

Kui konservatiivsel ravil patsiendil on näidustatud PKI, manustatakse enne protseduuri intravenoosse boolussüstena veel bivalirudiini 0,5 mg/kg kehakaalu kohta ning infusiooni kiirus tõstetakse 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis kogu protseduuri ajaks. Pärast PKI protseduuri võib kliinilise vajaduse korral jätkata 4-12 tunni vältel infusiooni kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis.

Kui patsiendil on näidustatud ilma kunstliku vereringeta südame pärgarterite šunteerimine, tuleb bivalirudiini intravenooset infusiooni jätkata kuni operatsiooni alguseni. Vahetult enne operatsiooni

manustatakse intravenoosse boolussüstena veel 0,5 mg/kg kehakaalu kohta ning jätkatakse intravenoosse infusiooniga annuses 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis kogu operatsiooni vältel.

Kui patsiendil on näidustatud kunstliku vereringega südame pärgarterite šunteerimine, tuleb bivalirudiini intravenooset infusiooni jätkata kuni 1 tund enne operatsiooni algust. Seejärel tuleb bivalirudiini infusioon lõpetada ja patsiendil kasutada fraktsioneerimata hepariini.

Bivalirudiini sobiva manustamise kindlustamiseks tuleb täielikult lahustunud, valmistatud ja lahjendatud valmislahust enne manustamist hoolikalt segada (vt lõik 6.6). Boolusannus tuleb manustada kiire intravenoosse süstena, et kindlustada kogu boolusannuse patsiendini jõudmine enne protseduuri algust.

Intravenoossed infusiooniteed peavad olema bivalirudiiniga täidetud, et kindlustada ravimi infusioon pärast boolusannuse manustamist.

Infusiooniannust tuleb hakata manustama kohe pärast boolusannuse manustamist, et kindlustada ravimi jõudmine patsiendini enne protseduuri algust ja katkematu jätkumine kogu protseduuri vältel. Bivalirudiini boolusannuse manustamise ohutust ja efektiivsust järgneva infusiooniga ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud ning see ei ole soovitatav isegi lühiaegse PKI protseduuri korral.

Aktiveeritud koagulatsiooniaja (ACT) pikenemist võib kasutada indikaatorina kontrollimaks, kas patsient sai bivalirudiini.

Neerupuudulikkus

Raske neerupuudulikkusega (glomerulaarfiltratsioon < 30 ml/min) ja dialüüsravi vajavatel patsientidel on Angiox vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi ägeda koronaarsündroomi raviks kasutatavat annust (0,1 mg/kg boolussüstena/0,25 mg/kg/tunnis infusioonina) vähendada.

PKI läbiviimisel mõõduka neerupuudulikkuse korral (glomerulaarfiltratsioon 30-59 ml/min), sõltumata sellest kas bivalirudiini kasutatakse ägeda koronaarsündroomi raviks või mitte, tuleb infusiooni kiirust vähendada 1,4 mg/kg/tunnis. Angiox'i boolusannus ei erine ülalpoolkirjeldatud ägeda koronaarsündroomi või PKI ägsest annustamisest.

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

(Täielikku teavet annustamise kohta vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2)

Kõlblikusaeg

4 aastat

Valmislahus: säilitamisel temperatuuril 2...8 °C on valmislahus keemilis-füüsikaliselt stabiilne 24 tunni vältel. Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud valmislahus: säilitamisel temperatuuril 25 °C on lahjendatud valmislahus keemilis-füüsikaliselt stabiilne 24 tunni vältel.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.