

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angiox 250 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 250 mg bivalirudiinia.

1 ml valmista liuosta sisältää 50 mg bivalirudiinia.

1 ml laimennettua liuosta sisältää 5 mg bivalirudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraatiksi)

Valkoinen tai melkein valkoinen, kylmäkuivattu jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Angiox on indisoitu veren hyytymisen ehkäisyyn aikuispotilaiden angioplastian (PCI) yhteydessä, mukaan lukien primaarinen angioplastia ST-nousuinfarktiin (STEMI) vuoksi.

Angiox on indisoitu myös epästabiliin angina pectoriksen / sydäninfarktin ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI) hoitoon aikuispotilailla, joille on suunniteltu kiireellinen tai varhaisen vaiheen interventio.

Angiox-valmistetta tulee antaa asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Angiox-valmistetta saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta joko akuuttien sepelvaltimotautikohtausten hoidosta tai angioplastiatoimenpiteistä.

Annostus

Käyttö potilaille angioplastian (PCI) yhteydessä, mukaan lukien primaarinen angioplastia ST-nousuinfarktiin (STEMI) vuoksi

Suosittelun bivalirudiiniannos angioplastiapotilaille on laskimobolus (0,75 mg/painokilo) ja heti sen jälkeen laskimoinfuusio nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti vähintään toimenpiteen keston ajan. Infuusiota nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti voidaan jatkaa korkeintaan 4 tuntia angioplastian jälkeen ja lisäksi alennetulla annoksella 0,25 mg/painokilo/tunti vielä 4–12 tunnin ajan kliinisen tarpeen mukaan. STEMI-potilaille infuusiota pitää jatkaa nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti enintään 4 tunnin ajan angioplastian jälkeen ja alennetulla annoksella 0,25 mg/painokilo/tunti vielä 4–12 tunnin ajan kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Primaarisen angioplastian jälkeen potilaita on tarkkailtava huolellisesti sydänlihasiskemiaan sopivien oireiden varalta.

Potilaat, joilla on epästabili angina pectoris / Sydäninfarkti ilman ST-nousua(UAP/NSTEMI)

Suosittelut bivalirudiinin aloitusannos lääkkeellisesti hoidettavien potilaiden akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoitoon on laskimobolus (0,1 mg/painokilo) ja sen jälkeen infuusio nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti. Lääkinnällisesti hoidettavien potilaiden infuusiota voidaan jatkaa nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti korkeintaan 72 tunnin ajan. Jos lääkkeellisesti hoidettavan potilaan hoitoa jatketaan tekemällä angioplastia, hänelle tulee antaa uusi bolus (0,5 mg/painokilo) bivalirudiinia ennen toimenpidettä ja infuusiota tulee lisätä nopeuteen 1,75 mg/painokilo/tunti toimenpiteen ajaksi. Angioplastian jälkeen infuusionopeus voidaan palauttaa alkuperäiseksi (0,25 mg/painokilo/tunti) 4–12 tunniksi, jos se on kliinisesti tarpeen.

Jos potilaan hoitoa jatketaan tekemällä sepelvaltimon ohitusleikkaus ilman, että potilas on kytketty sydän-keuhkokoneeseen (off pump), laskimonsisäistä bivalirudiini-infuusiota jatketaan leikkaukseen asti. Juuri ennen leikkausta annetaan bolusannos 0,5 mg/kg, ja sen jälkeen laskimoinfuusio nopeudella 1,75 mg/kg/tunti leikkauksen ajan.

Jos potilaan hoitoa jatketaan tekemällä sepelvaltimon ohitusleikkaus potilas kytkettynä sydän-keuhkokoneeseen (on pump), bivalirudiini-infuusiota laskimoon jatketaan siihen asti, kunnes leikkaukseen on aikaa 1 tunti. Sen jälkeen infuusio lopetetaan ja potilasta hoidetaan fraktioimattomalla hepariinilla (UFH).

Jotta varmistetaan bivalirudiinin asianmukainen anto, täysin liuotettu ja laimennettu liuos on sekoitettava perusteellisesti ennen annostelua (ks. kohta 6.6). Bolusannos on annettava nopeana lyhytkestoisena injektiona laskimoon, jolloin varmistetaan, että koko bolusannos on potilaan elimistössä ennen toimenpiteen alkua.

Laskimonsisäiseen antoon tarkoitetut infuusioletkut on esitäytettävä bivalirudiinilla, jotta lääkeinfuusion jatkuminen varmistetaan boluksenannon jälkeen.

Infuusio on aloitettava heti boluksenannon jälkeen varmistaen, että potilas saa infuusiota ennen toimenpidettä. Infuusiota jatketaan keskeytyksettä toimenpiteen keston ajan. Pelkän bivalirudiiniboluksen antamisen turvallisuutta ja tehoa ilman sitä seuraavaa infuusiota ei ole arvioitu eikä tällainen käyttö ole suositeltavaa, vaikka suunnitteilla olisi vain lyhyt angioplastiatoimenpide.

Aktiivisen hyyttymisajan (ACT) pidentymistä voidaan pitää merkinä siitä, että potilas on saanut bivalirudiinia.

ACT-aika 5 minuuttia bivalirudiiniboluksen antamisen jälkeen on keskimäärin 365 +/- 100 sekuntia. Jos 5 minuutin ACT-aika on vähemmän kuin 225 sekuntia, annetaan uusi bolus (annos 0,3 mg/painokiloa kohden).

Kun ACT-aika on suurempi kuin 225 sekuntia, ei tarkkailu enää ole tarpeen, edellyttäen, että infuusioannos (1,75 mg/kg/h) annetaan asianmukaisesti.

Jos aktiivinen hyyttymisaika (ACT) ei ole pidentynyt riittävästi, mahdolliset virheet lääkityksessä on otettava huomioon (esimerkiksi Angiox-valmisteen riittämätön sekoittaminen tai laskimonsisäisten instrumenttien vikaantuminen).

Holkki voidaan poistaa 2 tuntia sen jälkeen kun bivalirudiini-infuusio on lopetettu, eikä antikoagulaatioaikaa enää tarvitse tarkkailla.

Käyttö muun antikoagulanttihoidon kanssa

Potilaille, joille tehdään primaarinen angioplastia ST-nousuinfarktin takia, on ennen sairaalaan saapumista annettava normaalikäytännön mukaisesti klopidoorelia sekä mahdollisesti varhaista hoitoa fraktioimattomalla hepariinilla (UFH) (ks. kohta 5.1).

Angiox-hoito voidaan aloittaa 30 minuuttia sen jälkeen, kun fraktioimattoman hepariinin anto laskimoon on lopetettu tai 8 tuntia pienimolekyylisen hepariinin (LMWH:n) ihon alaisen pistoksen jälkeen.

Angiox-valmistetta voidaan käyttää yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajien kanssa. Lisätietoa bivalirudiinin käytöstä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa tai ilman sitä on kohdassa 5.1.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (GFR < 30 ml/min) sekä dialyysihoitoa saaville potilaille ei saa antaa Angiox-valmistetta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa käytettävää annosta (bolus 0,1 mg/kg / infuusio 0,25 mg/kg/tunti) ei tarvitse muuttaa.

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (GFR 30–59 ml/min) angioplastiapotilaille (riippumatta siitä, hoidetaanko potilaan akuuttia sepelvaltimotautikohtausta bivalirudiinilla vai ei) tulisi antaa valmistetta hitaammalla infuusionopeudella 1,4 mg/kg/tunti. Bolusannos on sama kuin on kerrottu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen ja angioplastian annostuksen kohdalla.

Angioplastian aikana munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkkaan verenvuodon kliinisten merkkien varalta, sillä näillä potilailla bivalirudiinin puhdistuma pienenee (ks. kohta 5.2).

Jos viiden minuutin ACT-aika on alle 225 sekuntia, on annettava toinen 0,3 mg/kg:n bolusannos ja tarkastettava ACT-aika uudelleen viisi minuuttia toisen bolusannoksen annon jälkeen. Jos ACT-aika havaitaan riittämättömäksi, on otettava huomioon mahdolliset virheet lääkityksessä (esimerkiksi Angiox-valmisteen riittämätön sekoittaminen tai laskimonsisäisten instrumenttien vikaantuminen).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että bivalirudiinin maksassa tapahtuva metabolia on vähäistä, minkä vuoksi bivalirudiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole erikseen tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Iäkäs väestö

Korkean vuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta iäkkäillä potilailla ikään liittyvän munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Tässä ikäryhmässä annosta on muutettava munuaisten toiminnan perusteella.

Pediatriset potilaat

Angiox-valmistetta ei ole tällä hetkellä indisoitu käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla eikä annossuosituksia voida antaa. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Angiox on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

Angiox tulee aluksi valmistaa siten, että tulokseksi saadaan 50 mg/ml bivalirudiinia. Siten valmistettu aine tulee sen jälkeen laimentaa edelleen niin, että kokonaisvolyymi on 50 ml, joka vastaa 5 mg/ml bivalirudiiniliuosta.

Valmistettu ja laimennettu tuote tulee sekoittaa perusteellisesti ennen annostelua.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Angiox-valmistetta ei tule käyttää, jos

- potilaan tiedetään olevan yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hirudiineille
- potilaalla on aktiivista verenvuotoa tai suurentunut verenvuodon riski, joka johtuu hemostaasihäiriöistä ja/tai pysyvistä hyytymishäiriöistä
- potilas sairastaa vaikeaa kontrolloimatonta verenpainetauti
- potilas sairastaa subakuuttia bakteerialaista endokardiittia
- potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai saa dialyysihoitoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Angiox-valmistetta ei ole tarkoitettu lihaksensisäiseen käyttöön. Valmistetta ei saa antaa lihakseen.

Verenvuoto

Potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti hoidon aikana verenvuodon oireiden ja merkkien varalta varsinkin jos bivalirudiinin kanssa annetaan samanaikaisesti jotain toista antikoagulanttia (ks. kohta 4.5). Vaikka bivalirudiinin käyttöön liittyvää verenvuotoa ilmenee angioplastiapotilailla useimmin pistoskohdassa, verenvuotoa voi ilmetä myös muualla hoidon aikana. Odottamaton hematokriitti- tai hemoglobiiniarvojen pieneneminen tai verenpaineen aleneminen saattaa olla merkki verenvuodosta. Hoito tulisi lopettaa, jos verenvuotoa havaitaan tai epäillään.

Bivalirudiinille ei ole tunnettua vastaläkettä mutta sen teho häviää nopeasti (puoliintumisaika 25 ± 12 minuuttia).

Suosittelulla annoksilla annettuihin angioplastian jälkeisiin pidennettyihin bivalirudiini-infuusioihin ei ole todettu liittyvän lisääntyntä verenvuotoa (ks. kohta 4.2).

Trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden ja veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Veren hyytymistä ehkäisevien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön voidaan odottaa suurentavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.5). Kun bivalirudiinia käytetään yhdessä trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden tai veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden kanssa, kliinisiä ja biologisia hemostaasin parametreja tulisi seurata säännöllisesti.

Jos varfariinia saaville potilaille annetaan bivalirudiinia, on harkittava INR-arvon (International Normalised Ratio) seurantaa, jotta voitaisiin varmistaa arvojen palaaminen hoitoa edeltäneelle tasolle bivalirudiinihoidon päätyttyä.

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin allergian kaltaisia yliherkkyysreaktioita melko harvinaisina haittavaikutuksina ($\geq 1/1\,000$, $\leq 1/100$). Niihin tulee valmistautua tarpeellisin toimenpitein. Potilaille tulisi kertoa yliherkkyysreaktioiden varhaisista oireista. Niitä ovat paukamat, yleistynyt nokkosrokko, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, alhainen verenpaine ja anafylaksia. Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa voimassaolevia sokin hoito-ohjeita. Anafylaksiaa (mukaan lukien kuolemaan johtava anafylaktinen sokki) on raportoitu erittäin harvoin ($\leq 1/10\,000$) käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Hoidon seurauksena ilmenevät bivalirudiinin vasta-aineet ovat harvinaisia eikä niiden merkityksestä allergisten tai anafylaktisten reaktioiden yhteydessä ole kliinistä näyttöä. Varovaisuutta tulisi noudattaa hoidettaessa potilaita, joille on aiemman lepirudiinihoidon aikana kehittynyt lepirudiinin vasta-aineita.

Akuutti stenttitromboosi

Akuuttia stenttitromboosia (< 24 tuntia) on havaittu ST-nousuinfarktipotilailla, joille on tehty primaarinen angioplastia, ja sitä on hoidettu kohdesuonten revaskularisaatiolla (TVR) (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Useimmat näistä tapauksista eivät johtaneet kuolemaan. Akuutin stenttitromboosin riskin lisääntymistä havaittiin ensimmäisten 4 tunnin aikana toimenpiteen päättymisestä potilailla, joilla joko lopetettiin bivalirudiini-infuusio toimenpiteen lopussa tai joiden infuusiota jatkettiin alennetulla annoksella 0,25 mg/kg/tunti (ks. kohta 4.2). Primaarisen angioplastian jälkeen potilaita tulee pitää vähintään 24 tunnin ajan paikassa, jossa voidaan hoitaa iskeemisiä komplikaatioita, ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti sydänlihaksen iskemiaan sopivien oireiden varalta.

Brakyterapia

Toimenpiteen aikaista trombimuodostusta on havaittu Angiox-valmisteella tehtyjen gammabrakyterapiatoimenpiteiden aikana.

Angiox-valmistetta tulee käyttää varoen beetabrakyterapiatoimenpiteiden aikana.

Apuaine

Angiox sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohden, joten se on periaatteessa ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty bivalirudiinin ja trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden, kuten asetyyylisalisyylihapon, tiklopidiinin, klopidoogreelin, absiksimabin, eptifibatidin tai tirofibaanin, välillä. Tulosten perusteella näiden lääkevalmisteiden välillä ei ole farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia.

Sen perusteella mitä tiedetään veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden (hepariini, varfariini, trombolyytit tai verihiutaleisiin vaikuttavat lääkkeet) vaikutusmekanismista, on odotettavissa, että niiden yhdistelmien käyttö suurentaa verenvuotoriskiä.

Joka tapauksessa, kun bivalirudiinia käytetään yhdessä trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden tai antikoagulanttien kanssa, kliinisiä ja biologisia hemostaasin parametreja tulisi seurata säännöllisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tai on vain vähän tarkkoja tietoja bivalirudiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta koskevia vaikutuksia, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3).

Angiox-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä bivalirudiinihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bivalirudiini äidinmaitoon. Angiox-valmistetta tulee antaa varoen imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Angiox-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

- Yleisimpiä vaikea-asteisia ja kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat merkittävä verenvuoto (pistokohdan tai muun paikan verenvuoto, mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto) ja yliherkkyys, mukaan lukien anafylaktinen sokki. Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu sepelvaltimotromboosia, koronaaristentin tromboosia, johon liittyy sydäninfarkti, ja katetritromboosia. Virheet lääkkeen annossa voivat aiheuttaa kuolemaan johtavan tromboosin.
- Varfariinia saavien potilaiden INR-arvo (International Normalised Ratio) nousee bivalirudiinin käytön myötä.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

HORIZONS-, ACUITY- ja REPLACE-2-tutkimusten ja myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella todetut bivalirudiinin haittavaikutukset on lueteltu elinluokittain Taulukossa 1.

Taulukko 1. Bivalirudiinin haittavaikutukset HORIZONS-, ACUITY- ja REPLACE-2-tutkimusten ja myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella

Elinluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, ≤ 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, ≤ 1/100)	Harvinainen ≥1/10 000, ≤1/1 000	Hyvin harvinainen (<1/10 000)
Veri ja imukudos		Alentunut hemoglobiini	Trombosytopenia, anemia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ml. anafylaktinen reaktio ja sokki, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista		
Hermosto			Päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto	
Silmät				Silmänsisäinen verenvuoto	
Kuulo ja tasapainoelin				Korvan verenvuoto	
Sydän				Sydämen tamponaatio, perikardiaalinen verenvuoto, sydäninfarkti, sepelvaltimotromboosi bradykardia, kammiotakykardia, angina pectoris, rintakipu	

Elinluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, ≤ 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, ≤ 1/100)	Harvinainen ≥1/10 000, ≤1/1 000	Hyvin harvinainen (<1/10 000)
Verisuonisto	Vähäinen verenvuoto missä tahansa	Merkittävä verenvuoto missä tahansa, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	Hematooma, hypotensio,	Koronaaristentin tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista ^c , tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista, valtimofisteli, katetritromboosi, vaskulaarinen pseudoaneurysma	Lihassairioireyhtymä ^{a, b}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Epistaksis, hemoptyysi, nielun verenvuoto	Keuhkoverenvuoto, dyspnea ^a	
Ruoansulatuselinten toiminta			Mahasuolikanavan verenvuoto (mukaan lukien veren oksentaminen, meeleena, verenvuoto ruokatorvesta ja verenvuoto peräsuolesta), vatsakalvontakainen verenvuoto, ienverenvuoto, pahanhaju	Vatsakalvon verenvuoto, vatsakalvontakainen hematooma, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudokset		Ekkymoosi		Ihottuma, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Selkäkipu, nivuskipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria		
Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan verenvuoto, verisuonen pistoskohdan hematooma ≥ 5 cm, verisuonen pistoskohdan hematooma < 5 cm		Injektiokohdan reaktiot (epämukavuuden tunne tai kipu injektiokohdassa, tai reaktiot pistoskohdassa)	
Tutkimukset				INR-arvojen suureneminen ^d	
Vammat ja myrkytykset				Reperfuusioaurio (puuttuva tai hidas takaisinvirtaus), kontuusio	

a. Haittavaikutukset tunnistettu myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella

b. Lihassairioireyhtymän on raportoitu olevan kyynärvarren hematooman komplikaatio, joka on seurausta bivalirudiinin annosta, kun on käytetty radiaalista reittiä, myyntiluvan jälkeen saadun

kokemuksen perusteella.

c. Stenttitromboosista on lisätietoja kohdassa 4.8: HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilaat, joille on tehty primaarinen angioplastia). Katso kohdasta 4.4 ohjeet akuutin stenttitromboosin seurantaan.

d. Osassa 4.4 kuvataan INR-arvon seurantaan liittyvät varotoimet, kun bivalirudiinia käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa verenvuototiedot kerättiin erillään haittavaikutuksista. Tiedot on esitetty tiivistettynä taulukossa 6 yhdessä kussakin tutkimuksessa käytettyjen verenvuodon määritelmien kanssa.

HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

HORIZONS-tutkimuksessa sekä merkittävää että vähäistä verenvuotoa esiintyi yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Merkittävien ja vähäisten verenvuotojen esiintyvyys oli huomattavasti pienempi bivalirudiinia saavilla potilailla kuin fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavilla potilailla. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys on esitetty taulukossa 6. Merkittävää verenvuotoa esiintyi useimmiten katetrin pistokohdassa. Tavallisin verenvuototapahtuma oli alle 5 senttimetrin hematooma pistokohdassa.

HORIZONS-tutkimuksessa trombosytopeniaa raportoitiin 26:lla (1,6 %) bivalirudiinia saavista potilaista ja 67:llä (3,9 %) fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavista potilaista. Bivalirudiinia saaneista potilaista, joilla todettiin trombosytopenia, kaikki saivat myös asetyylisalisyylihappoa, kaikki yhtä potilasta lukuun ottamatta saivat klopidoorelia ja 15 sai lisäksi glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa.

ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epävakaa angina pectoris / Sydäninfarkti ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI))

Seuraavat tiedot perustuvat kliiniseen bivalirudiinitutkimukseen, jossa tutkittiin 13 819 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus. 4 612 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää bivalirudiinia, 4 604 satunnaistettiin saamaan bivalirudiinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa ja 4 603 satunnaistettiin saamaan joko fraktioimatonta hepariinia tai enoksapariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa. Haittavaikutusreaktioita ilmeni enemmän naisilla ja yli 65-vuotiailla kuin miehillä ja nuoremmilla potilailla sekä bivalirudiiniryhmässä että hepariinilla hoidetussa vertailuryhmässä.

Noin 23,3 %:lla bivalirudiinia saaneista potilaista oli vähintään yksi haittatapahtuma ja 2,1 % havaitsi lääkkeen aiheuttaman haittavaikutuksen. Bivalirudiinin haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmän mukaan taulukossa 1.

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

ACUITY-tutkimuksessa verenvuotoa ei sisällytetty haittatapahtumiin, vaan sitä koskeva tieto kerättiin erikseen.

Tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joksikin seuraavista: kallonsisäinen, vatsakalvontakainen, silmänsisäinen tai infuusiopaikan verenvuoto, jonka hoitamiseen tarvittiin radiologista tai kirurgista toimenpidettä, läpimitaltaan ≥ 5 cm:n verenpurkauma pistokohdassa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 40 g/l ilman ilmeistä vuotokohtaa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 30 g/l, kun vuotokohta on tiedossa, uusintaoperaatio verenvuodon takia, tai minkä tahansa verensiirtotuotteen käyttö. Vähäiseksi verenvuodoksi määriteltiin sellainen havaittu verenvuoto, joka ei täyttänyt

merkittävän verenvuodon kriteerejä. Vähäistä verenvuotoa ilmeni hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja merkittävää verenvuotoa ilmeni yleisesti ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Merkittävän verenvuodon arvot on esitetty taulukossa 6 ITT-potilasjoukolle (intention to treat) ja taulukossa 7 PPT-potilasjoukolle (per protocol) (klopidogreelia ja asetyylisalisyylihappoa saavat potilaat). Sekä merkittävää että vähäistä verenvuotoa ilmeni merkitsevästi harvemmin pelkkää bivalirudiinia saaneessa ryhmässä kuin hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia sekä bivalirudiinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia käyttäneissä ryhmissä. Samanlaista verenvuotojen vähenemistä havaittiin potilailla, jotka saivat aiemmin hepariinihoitoa mutta siirtyivät samaan bivalirudiinia (N = 2 078).

Merkittävää verenvuotoa esiintyi useimmin neulan pistokohdassa. Muita harvemmin havaittuja verenvuotokohtia, joissa vuoto oli suurempaa kuin 0,1 % (melko harvinaista), olivat "muu" pistokohta, vatsakalvontakainen, mahasuolikanava, korva, nenä tai nielu.

Trombosytopeniaa raportoitiin 10:llä bivalirudiinihoitoa saaneella potilaalla, jotka osallistui ACUITY-tutkimukseen (0,1 %). Suurin osa näistä potilaista sai samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia, ja 6 potilasta 10:stä sai myös GPIIb/IIIa-estäjää. Kuolleisuus näillä potilailla oli nolla.

REPLACE-2-tutkimus (angioplastiapotilailla)

Seuraavat tiedot perustuvat kliiniseen bivalirudiinitutkimukseen (REPLACE-2), jossa tutkittiin 6 000 angioplastiapotilasta. Puolta potilaista hoidettiin bivalirudiinilla. Haittavaikutuksia ilmeni enemmän naisilla ja yli 65-vuotiailla kuin miehillä ja nuoremmilla potilailla sekä bivalirudiiniryhmässä että hepariinilla hoidetussa vertailuryhmässä.

Noin 30 %:lla bivalirudiinia saaneista potilaista oli vähintään yksi haittatapahtuma ja 3 % koki lääkkeen aiheuttaman haittavaikutuksen. Bivalirudiinin haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmän mukaan taulukossa 1.

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

REPLACE-2-tutkimuksessa verenvuotoa ei sisällytetty haittatapahtumiin, vaan sitä koskeva tieto kerättiin erikseen. Merkittävien verenvuotojen esiintyminen ITT-populaatiossa (intention to treat) on esitetty taulukossa 6.

Merkittäväksi verenvuodoksi määriteltiin jokin seuraavista: kallon sisäinen verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto, verenhukka, jonka seurauksena tarvittiin verensiirtona vähintään kaksi yksikköä kokoverta tai punasolutiivistettä, tai verenvuoto, jonka seurauksena hemoglobiiniarvo pieneni yli 30 g/l tai yli 40 g/l (tai 12 % hematokriitistä) silloin, kun vuotopaikkaa ei löydetty. Vähäiseksi verenvuodoksi määriteltiin sellainen havaittu verenvuoto, joka ei täyttänyt merkittävän verenvuodon kriteerejä. Vähäistä verenvuotoa ilmeni hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja merkittävää verenvuotoa ilmeni yleisesti ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Sekä vähäisiä että merkittäviä verenvuotoja ilmeni merkitsevästi harvemmin bivalirudiiniryhmässä kuin hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorien salpaajia käyttäneessä vertailuryhmässä. Merkittävää verenvuotoa ilmeni useimmin katetrin pistokohdassa. Muita, harvemmin ilmenneitä verenvuotokohtia, joissa vuotoa oli yli 0,1 %:lla (melko harvinaista), olivat "muut" pistokohdat, vatsakalvontakaiset, maha-suolikanavan, korvien, nenän tai kurkun vuotokohdat.

REPLACE-2-tutkimuksessa trombosytopeniaa esiintyi 20:llä bivalirudiinia saavalla potilaalla (0,7 %). Useimmat näistä potilaista saivat myös asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia, ja 10 näistä potilasta sai myös glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa. Kuolleisuus näillä potilailla oli nolla.

Akuutit sydäntapahtumat

HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

Seuraavat tiedot perustuvat bivalirudiinilla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia. Tutkimuksessa 1 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää bivalirudiinia ja 1 802 satunnaistettiin saamaan fraktioimattoman hepariinin ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan yhdistelmää. Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin useammin fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavien kuin bivalirudiinia saavien ryhmässä.

Yhteensä 55,1 % bivalirudiinia saavista potilaista koki ainakin yhden haittatapahtuman, ja 8,7 %:lla esiintyi ainakin yksi lääkkeen haittavaikutus. Bivalirudiinin haittavaikutukset on lueteltu elinluokan mukaan taulukossa 1. Stenttitromboosin esiintyvyys ensimmäisen 24 tunnin aikana oli 1,5 % bivalirudiinia saavilla potilailla ja 0,3 % fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavilla potilailla ($p = 0,0002$). Kaksi potilasta kuoli akuutin stenttitromboosin seurauksena; yksi kummassakin ryhmässä. Stenttitromboosin esiintyvyys aikavälillä 24 tuntia - 30 päivää oli 1,2 % bivalirudiinia saavilla potilailla ja 1,9 % fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavilla potilailla ($p = 0,1553$). Yhteensä 17 potilasta kuoli subakuutin stenttitromboosin seurauksena; 3 bivalirudiinia saavien ryhmässä ja 14 fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavien ryhmässä. Stenttitromboosin esiintyvyydet ryhmien välillä eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan 30 päivän ($p = 0,3257$) ja 1 vuoden ($p = 0,7754$) kohdalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yliannostustapauksia, joissa on annettu jopa 10 kertaa suositeltu annos. Lisäksi on raportoitu yksittäisiä bolusannoksia, joissa bivalirudiinia on annettu jopa 7,5 mg/kg. Verenvuotoa on todettu joissakin raportoiduista yliannostustapauksista.

Yliannostustapauksissa bivalirudiinihoito tulee keskeyttää välittömästi ja potilaan tilaa tulee tarkkailla verenvuodon varalta.

Jos merkittävää verenvuotoa esiintyy, bivalirudiinihoito tulee lopettaa välittömästi. Bivalirudiinille ei ole tunnettua vastalääkettä, mutta bivalirudiini voidaan kuitenkin poistaa verestä hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset aineet, suorat trombiininenestäjät, ATC-koodi: B01AE06

Vaikutusmekanismi

Angiox sisältää bivalirudiinia, suoraa ja spesifistä trombiininenestäjää, joka sitoutuu sekä vapaan että hyytymään sitoutuneen trombiinin katalyyttiseen kohtaan että sen anionien sitoutumiskohtaan.

Trombiinilla on keskeinen merkitys hyytymisprosessissa, jossa se pilkkoo fibrinogeeniä fibriinimonomeereiksi ja aktivoi tekijän XIII tekijäksi XIIIa. Tällöin fibriini kehittää kovalenttisesti sitoutuvan rakenteen, joka stabiloi trombin. Trombiini aktivoi myös tekijöitä V ja VIII, mikä edistää

edelleen trombiinin muodostumista ja aktivoi verihiutaleita ja samalla stimuloi aggregaatiota ja granuloiden vapautumista. Bivalirudiini estää kaikkia näitä trombiinin vaikutuksia.

Bivalirudiinin sitoutuminen trombiiniin, ja näin ollen sen vaikutus, on palautuvaa, sillä trombiini katkaisee hitaasti bivalirudiinin Arg₃-Pro₄-sidoksen, minkä seurauksena trombiinin aktiivisen kohdan toiminta palautuu. Bivalirudiini toimii siis ensin täydellisenä ei-kompetitiivisena trombiinin estäjänä, mutta muuttuu ajan mittaan kompetitiiviseksi estäjäksi, jolloin sen aluksi estämät trombiinimolekyylit voivat vaikuttaa muihin hyytymäsubstraatteihin ja aiheuttaa tarvittaessa hyytymistä.

In vitro -tutkimuksista on saatu viitteitä siitä, että bivalirudiini estää sekä liukoista (vapaata) että hyytymiin sitoutunutta trombiinia. Bivalirudiini säilyy aktiivisena eivätkä verihiutaleiden vapautumistuotteet neutralisoi sitä.

In vitro -tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että bivalirudiini pidentää normaalia plasman aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT), tromboplastiiniaikaa (TT) ja protrombiiniaikaa (PT) pitoisuudesta riippuvaisesti. Bivalirudiini ei aiheuta verihiutaleiden aggregaatiota sellaisten potilaiden seerumeita vastaan, joilla on aiemmin ollut hepariinin aiheuttama trombosytopenia tai tromboosi (HIT/HITTS).

Tutkittaessa terveitä vapaaehtoisia ja potilaita on havaittu, että bivalirudiinilla on annoksesta ja pitoisuudesta riippuvaista hyytymistä ehkäisevää toimintaa, mikä ilmenee aktivoituneen hyytymisaajan, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan, protrombiiniajan, INR:n ja trombiiniajan pitenemisellä. Bivalirudiinin anto laskimoon aiheuttaa mitattavissa olevan hyytymisen eston minuuttien kuluessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bivalirudiinin farmakodynaamisia vaikutuksia voidaan arvioida mittaamalla hyytymisen estoa, myös aktivoitua hyytymisaikaa (ACT). Aktivoituneen hyytymisaajan arvo korreloi positiivisesti annetun bivalirudiiniannoksen ja plasman bivalirudiinipitoisuuden kanssa. 366 potilasta käsittäneestä tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan samanaikainen glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorien salpaajien käyttö ei vaikuta ACT-arvoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että bivalirudiini saa aikaan riittävän hyytymisen eston angioplastiatoinenpiteiden aikana.

HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

HORIZONS-tutkimus oli prospektiivinen, kaksisaarainen, sokkoutettu, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin bivalirudiinin turvallisuutta ja tehokkuutta ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia sekä stentin istutus, joko paklitakselia hitaasti vapauttava stentti (TAXUS™) tai muuten samanlainen mutta päällystämätön metallistentti (Express2™). Yhteensä 3 602 potilasta satunnaistettiin saamaan joko bivalirudiinia (1 800 potilasta) tai fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa (1 802 potilasta). Kaikki potilaat saivat asetyyylisalisyylihappoa ja klopidooreelia. Potilaita, joiden klopidooreelin latausannos oli 600 mg, oli kaksi kertaa enemmän (noin 64 %) kuin potilaita, joiden klopidooreelin latausannos oli 300 mg. Noin 66 % potilaista sai ennen tutkimusta hoitoa fraktioimattomalla hepariinilla.

HORIZONS-tutkimuksessa käytetty bivalirudiiniannos oli sama kuin REPLACE-2-tutkimuksessa käytetty annos (bolus 0,75 mg/kg, minkä jälkeen infuusio nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti). Yhteensä 92,9 %:lle hoidetuista potilaista primaarinen angioplastia tehtiin ensisijaisena hoitostrategiana.

HORIZONS-tutkimuksen analyysi ja tulokset koko potilasjoukolla (ITT) 30 päivän kohdalla on esitetty taulukossa 2. Tulokset 1 vuoden kohdalla vastasivat tuloksia 30 päivän kohdalla.

Verenvuodon määritelmät ja tulokset HORIZONS-tutkimuksessa on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 2. HORIZONS-tutkimuksen tulokset 30 päivän kohdalla (ITT-potilasjoukko)

Päätetapahtuma	Bivalirudiini (%)	UFH + GP IIb/IIIa -estäjä (%)	Riskisuhde [95 % CI]	p-arvo*
	N = 1 800	N = 1 802		
30 päivää, yhdistelmä				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Merkittävä verenvuoto ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,0001
Iskeemiset osat				
Kuolema, kaikki syyt	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Uusintainfarkti	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Iskeemisen kohdeverisuonen revaskularisaatio	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
Aivohalvaus	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

*Merkitsevyys. Merkittävä sydän-/iskeeminen haittatapahtuma (MACE) määriteltiin joksikin seuraavista: kuolema, uusintainfarkti, aivohalvaus tai iskeemisen kohdeverisuonen revaskularisaatio.

² Merkittävä verenvuoto määriteltiin ACUITY-luokituksen mukaisesti.

ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epävakaa angina pectoris / Sydäninfarkti ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI))

ACUITY-tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa tutkittiin bivalirudiinin käyttöä yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa (tutkimushaara B) tai ilman sitä (tutkimushaara C) verrattuna fraktioimattoman hepariinin tai enoksapariinin käyttöön yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa (tutkimushaara A) yhteensä 13 819:lla suuren riskin potilaalla, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus.

ACUITY-tutkimuksen tutkimushaaroissa B ja C suositeltu bivalirudiiniannos oli aluksi satunnaistamisen jälkeen laskimoon annettu bolus 0,1 mg/kg, jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimonsisäinen infuusio nopeudella 0,25 mg/kg/tunti angiografian ajan tai niin kauan kuin se kliinisesti oli tarpeen.

Angioplastiapotilaille annettiin lisäksi laskimoon bivalirudiinibolus 0,5 mg/kg ja laskimonsisäisen infuusion nopeus nostettiin nopeuteen 1,75 mg/kg/tunti.

ACUITY-tutkimuksen tutkimushaarassa A fraktioimatonta hepariinia tai enoksapariinia annettiin niiden asianmukaisten ohjeiden mukaisesti, jotka on annettu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidosta silloin, kun potilaalla on epästabiili angina pectoris tai muu kuin ST-nousuinfarkti. Tutkimushaarojen A ja B potilaat satunnaistettiin myös saamaan glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa joko heti aluksi satunnaistamisajankohtana (ennen angiografiaa) tai pallolaajennuksen aikaan. Kaikkiaan 356 (7,7 %) tutkimushaaran C satunnaistetuista potilaista sai myös glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa.

ACUITY-potilasjoukon suuren riskin potilaiden tunnusmerkit, joiden takia tarvittiin angiografia 72 tunnin sisällä, tasapainotettiin kolmen tutkimushaaran kesken. Noin 77 %:lla potilaista oli toistuva

iskemia, noin 70 %:lla oli dynaamisia EKG-muutoksia tai sydänperäisten biomerkkiaineiden kohoamista, noin 28 %:lla oli diabetes ja noin 99 %:lle potilaista tehtiin angiografia 72 tunnin sisällä.

Angiografisen arvion jälkeen potilaat luokiteltiin eri hoitoryhmiin: 33 % hoidettiin lääkkein, 56 %:lle tehtiin pallolaajennus ja 11 %:lle ohitusleikkaus. Muuhun hyytymistä estävään hoitoon tutkimuksessa käytettiin asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä.

ACUITY-tutkimuksen alustava analyysi ja 30 päivän ja 1 vuoden tulokset koko potilasjoukosta (ITT) ja tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä saaneista potilaista (ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta) esitetään taulukoissa 3 ja 4.

Taulukko 3. ACUITY-tutkimus; 30 päivän ja 1 vuoden riskierot iskeemisten tapahtumien yhdistelmän ja yhdistelmän osien osalta koko potilasjoukosta (ITT)

	Koko potilasjoukko (ITT)				
	Tutkimushaara A UFH/enoksapar. + GPIIb/IIIa- estäjä (N = 4 603) %	Tutkimushaara B Bivalirudiini + GPIIb/IIIa- estäjä (N = 4 604) %	B – A Riskiero (95 % CI)	Tutkimushaara C Pelkkä bivalirudiini (N = 4 612) %	C – A Riskiero (95 % CI)
30 päivää					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Kuolema	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Sydäninfarkti	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,71)
1 vuosi					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Kuolema	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Sydäninfarkti	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Taulukko 4. ACUITY-tutkimus; 30 päivän ja 1 vuoden riskierot iskeemisten tapahtumien yhdistelmän ja yhdistelmän osien osalta niistä potilaista, jotka saivat tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidoogreeliä.

	Tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidoogreeliä saaneet potilaat				
	Tutkimushaara A UFH/enoksapar. + GPIIb/IIIa- estäjä (N = 2 842) %	Tutkimushaara B Bivalirudiini + GPIIb/IIIa- estäjä (N = 2 924) %	B – A Riskiero (95 % CI)	Tutkimushaara C Pelkkä bivalirudiini (N = 2 911) %	C – A Riskiero (95 % CI)
30 päivää					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Kuolema	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Sydäninfarkti	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 vuosi					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Kuolema	3,7	3,9	0,20 (-0,83, 0,74)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Sydäninfarkti	6,7	7,3	0,60 (-0,84, 1,23)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

* Klopidoogreeli ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta

Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUITY- että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti ITT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 6. Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUITY- että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti PPT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 7. Bivalirudiinin etu fraktioimattomaan hepariiniin / enoksapariiniin + glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaan nähden todettiin vain bivalirudiini-monoterapiahaarassa.

REPLACE-2-tutkimus (potilailla, joille tehtiin angioplastia)

Neli- ja kolmiosisaihin päätetapahtumiin perustuvat 30 päivän tulokset 6 000 angioplastiapotilasta käsittäneestä satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta (REPLACE-2) on esitetty taulukossa 5. REPLACE-2-tutkimuksen verenvuodon määritelmät ja tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 5. REPLACE-2-tutkimuksen tulokset: 30 päivän päätetapahtumat (ITT- ja PPT-potilasjoukot)

Päätetapahtuma	Intent-to-treat (ITT)		Per-protocol (PPT)	
	Bivali-rudiini (N = 2 994) %	Hepariini + GP IIb/IIIa -estäjä (N = 3 008) %	Bivali-rudiini (N = 2 902) %	Hepariini + GP IIb/IIIa -estäjä (N = 2 882) %
Neliosainen päätetapahtuma	9,2	10,0	9,2	10,0
Kolmiosainen päätetapahtuma*	7,6	7,1	7,8	7,1
Osat:				
Kuolema	0,2	0,4	0,2	0,4
Sydäninfarkti	7,0	6,2	7,1	6,4
Merkittävä verenvuoto** (ei perustu TIMI-kriteereihin – ks. kohta 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Kiireellinen revaskularisaatio	1,2	1,4	1,2	1,3

* Ei koske Merkittävä verenvuoto -osaa. **p < 0,001

Taulukko 6. Merkittävien verenvuotojen arvot 30 päivän päätetapahtumille bivalirudiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ITT-potilasjoukoilla

	Bivalirudiini (%)			Bivalirudiini + GP IIb/IIIa -estäjä (%)	UFH/Enoksap. ¹ + GP IIb/IIIa -estäjä (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
Tutk. suunnit. mukainen merkitt. verenvuoto	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI-luokitus, merkitt. (ei-CABG) verenvuoto	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoksapariinia käytettiin vertailulääkkeenä vain ACUITY-tutkimuksessa.

Taulukko 7. ACUITY-tutkimus; verenvuototapahtumat 30 päivään asti tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä saaneilla potilailla*

	UFH/enoksap. + GP IIb/IIIa -estäjä (N = 2 842) %	Bivalirudiini + GP IIb/IIIa -estäjä (N = 2 924) %	Vain bivalirudiini (N = 2 911) %
ACUITY-luokitus, merkittävä verenvuoto	5,9	5,4	3,1
TIMI-luokitus, merkittävä verenvuoto	1,9	1,9	0,8

*Klopidogreeli ennen angiografiaa tai pallolaajennusta.

Verenvuodon määritelmät

REPLACE-2-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joksikin seuraavista: kallonsisäinen verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto, verenhukka, jonka seurauksena tarvittiin verensiirtona vähintään kaksi yksikköä kokoverta tai punasolutiivistettä, tai verenvuoto, jonka seurauksena hemoglobiiniarvo pieneni yli 3 g/dl tai yli 4 g/dl (tai 12 % hematokriitistä) silloin, kun vuotopaikkaa ei löydetty.

ACUITY-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joksikin seuraavista: kallonsisäinen, vatsakalvontakainen, silmänsisäinen verenvuoto, jonka hoitamiseen tarvittiin radiologista tai kirurgista toimenpidettä, yli 5 cm:n verenpurkauma pistoskohdassa, hemoglobiinin pienenemä vähintään tai yli 4 g/dl ilman ilmeistä vuotokohtaa, hemoglobiinin pienenemä vähintään tai yli 3 g/dl, kun vuotokohta on tiedossa, uusintaoperaatio verenvuodon takia, minkä tahansa verensiirtotuotteen käyttö. Merkittävä verenvuoto määriteltiin HORIZONS-tutkimuksessa myös ACUITY-luokituksen mukaan. TIMI-luokituksen mukainen merkittävä verenvuoto määriteltiin kallonsisäiseksi verenvuodoksi tai hemoglobiinin pienenemäksi yli 5 g/dl.

Hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ja hepariinin aiheuttama trombosytopenia ja tromboosi (HIT/HITTS)

Kliinisistä tutkimuksista, joihin on osallistunut vähän potilaita, on saatu niukasti tietoa Angiox-valmisteen käytöstä HIT/HITTS-potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa TMC-BIV-07-01 ACT-ajalla mitattu farmakodynaaminen vaste oli yhdenmukainen aikuispotilailla toteutettujen tutkimusten kanssa. ACT-aika nousi kaikilla potilailla aina vastasyntyneistä vanhempiin lapsiin ja aikuisiin bivalirudiinipitoisuuden kasvun myötä. ACT-aikaa ja bivalirudiinipitoisuutta vertailevista tiedoista käy ilmi, että aikuisilla on taipumus matalampaan pitoisuuden vastekäyrään kuin vanhemmilla lapsilla (6–<16-vuotiailla) ja nuoremmilla lapsilla (2–<6-vuotiailla). Samoin vanhemmilla lapsilla on taipumus matalampaan pitoisuuden vastekäyrään kuin pikkulapsilla (31 vrk–<24 kk) ja vastasyntyneillä (syntymästä 30 päivän ikäisiin). Farmakodynaamisen mallin mukaan vaikutus perustuu vastasyntyneiden ja pikkulasten korkeampaan lähtötason ACT-aikaan vanhempiin lapsiin verrattuna. Maksimaaliset ACT-ajat kaikissa ryhmissä (aikuksilla ja pediatriisilla ryhmillä) ovat kuitenkin samalla noin 400 sekunnin tasolla. ACT-ajan kliinistä käytettävyyttä vastasyntyneiden ja lasten kohdalla on harkittava huolella ottaen huomioon näiden potilasryhmien kehitysvaiheessa olevan hematologisen tilan.

Tutkimuksessa havaittiin tromboottisia (9/110, 8,2 %) ja merkittäviä verenvuototapahtumia (2/110, 1,8 %). Muita usein raportoituja haattatapahtumia olivat hidastunut jalkapöydän pulssi (8,2 %), katetrin pistokohdan verenvuoto (7,3 %), epänormaali pulssi (6,4 %) ja pahoinvointi (5,5 %). Viidellä potilaalla lähtötason jälkeinen verihiutaleiden pohjalukema (nadiiri) oli <150 E9/l, mikä vastaa ≥ 50 %:n verihiutaleiden vähenemistä lähtötasosta. Kaikkiin viiteen tapahtumaan liittyi muita sydäntoimenpiteitä ja niissä käytettiin hepariinia hyytymisen estossa (n=3) tai niihin liittyi infektioita (n=2). Potilasryhmän farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi ja tämän tutkimuksen tietoihin

perustuva altistuksen ja haittatapahtumien arviointimalli osoittaa, että aikuisille tarkoitetun annostuksen käyttöön pediatrialle potilaille (plasma-pitoisuus vastaa aikuisten pitoisuutta) liittyy vähemmän tromboottisia tapahtumia eikä tällä ole vaikutusta vuoto-tapahtumiin (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Bivalirudiinin farmakokineettiset ominaisuudet on arvioitu ja niiden on havaittu olevan lineaarisia potilailla, joille tehdään angioplastia ja potilailla, joilla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus.

Imeytyminen

Bivalirudiinin biologinen hyötyosuus laskimonsisäisessä käytössä on täydellistä ja välitöntä. Keskimääräinen bivalirudiinin vakaan tilan pitoisuus jatkuvan laskimonsisäisen infuusion (annos 2,5 mg/kg/tunti) jälkeen on 12,4 µg/ml.

Jakautuminen

Bivalirudiini jakautuu nopeasti plasmaan ja solunulkoiseen nesteeseen. Jakautumisen vakaan tilan volyymi on 0,1 l/kg. Bivalirudiini ei sitoudu plasman proteiineihin (muihin kuin trombiiniin) tai punaisiin verisoluihin.

Biotransformaatio

Koska bivalirudiini on peptidi, sen oletetaan käyvän läpi katabolian ja pilkkoutuvan aminohapoiksi, jotka elimistö uudelleen hyödyntää. Bivalirudiini metaboloituu proteaasien, myös trombiinin, vaikutuksesta. Trombiinin aikaansaamasta N-terminaalisen päään Arg₃-Pro₄-sidoksen pilkkomisesta syntyvä päämetaboliitti ei ole aktiivinen, sillä affiniteetti trombiinin katalyyttisesti aktiiviseen kohtaan häviää. Noin 20 % bivalirudiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

Laskimonsisäinen annos jälkeistä pitoisuus-aikaprofiilia kuvaa hyvin kahden jakautumistilan malli. Ensikierron prosessia seuraa eliminaatio, jonka terminaalinen puoliintumisaika on 25 ± 12 minuuttia, jos potilaan munuaisten toiminta on normaalia. Vastaava puhdistuma on noin 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Maksan vajaatoiminta

Bivalirudiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla mutta sen ei oleteta muuttuvan, sillä bivalirudiini ei metaboloitu maksaentsyymien, kuten sytokromi P450:n isoentsyymien, kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Bivalirudiinin systeeminen puhdistuma pienenee glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) hidastuessa. Bivalirudiinin puhdistuma on samanlainen, jos potilaalla on normaali munuaisten toiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Puhdistuma pienenee noin 20 %:lla, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 80 %:lla, jos potilas saa dialyysihoidoa (taulukko 8).

Taulukko 8. Bivalirudiinin farmakokineettiset parametrit potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia ja heikentynyttä.

Munuaisten toiminta (GFR)	Puhdistuma (ml/min/kg)	Puoliintumisaika (minuuttia)
Normaali munuaisten toiminta (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Lievä munuaisten vajaatoiminta (60–89 ml/min.)	3,4	22
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30–59 ml/min.)	2,7	34
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (10–29 ml/min.)	2,8	57
Dialyysihoidon saavat potilaat (ei dialyysin aikana)	1,0	3,5 tuntia

Ikääntyneet potilaat: Ikääntyneiden potilaiden farmakokinetiikkaa on arvioitu osana munuaisten farmakokinetiikan tutkimusta. Ikääntyneiden potilaiden annosten muuttamisen tulisi perustua munuaisten toimintaan, ks. kohta 4.2.

Sukupuoli: Sukupuoli ei vaikuta bivalirudiinin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 perkutaaniseen intravaskulaariseen toimenpiteeseen menevää pediatria potilasta (vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin), arvioitiin bivalirudiinin turvallisuutta ja farmakokineettistä ja farmakodynaamista profiilia [TMC-BIV-07-01]. Tutkimuksen kohteena oli hyväksytty aikuisille käytettävä painoon perustuva laskimonsisäinen bolusannos 0,75 mg/kg, jota seuraa infuusio 1,75 mg/kg/tunti. Farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa analyysissä paljastui samankaltainen vaste kuin aikuisilla, vaikkakin bivalirudiinin painon mukaan normalisoitu puhdistuma (ml/min/kg) oli korkeampi vastasyntyneillä kuin vanhemmilla lapsilla ja pienempi iän myötä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun eläimet altistuivat toistuvasti tai jatkuvasti bivalirudiinille (1 päivän–4 viikon altistus, pitoisuudet plasmassa jopa 10-kertaisia verrattuna kliiniseen vakaan tilan pitoisuuteen), toksisuutta ilmeni ainoastaan lisääntyneinä farmakologisina vaikutuksina. Kerta-annoksia ja jatkuvaa antoa verrattaessa havaittiin, että toksisuus oli ensisijaisesti suhteessa altistuksen keston. Kaikki haittavaikutukset, sekä primääriset että sekundääriset, jotka johtuivat liiallisesta farmakologisesta aktiivisuudesta, olivat palautuvia. Haittavaikutuksia ei havaittu pitkittyneen fysiologisen stressin aiheuttaman hyytymisen ei-homeostaattisen tilan seurauksena kliinistä käyttöä vastaavan lyhyen altistuksen yhteydessä, edes paljon suurempia annoksia käytettäessä.

Bivalirudiini on tarkoitettu lyhytaikaiseen käyttöön, minkä vuoksi käytettävissä ei ole tietoja bivalirudiinin pitkäaikaisista karsinogeenisista vaikutuksista. Standardipitoisuuksien mittauksissa ei kuitenkaan havaittu, että bivalirudiinilla olisi mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Natriumhydroksidi 2 % (pH:n säätöä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavia lääkeaineita ei tulisi antaa saman laskimokanyylin kautta kuin bivalirudiinia, sillä siitä aiheutuu samentumien muodostusta, mikrohiukkasten muodostusta tai karkeampia saostumia: alteplaasi, amiodaronihydrokloridi, amfoterisiini B, klooripromatsiinihydrokloridi, diatsepaami, proklooriperatsiiniedisylaatti, reteplaasi, streptokinaasi ja vankomysiinihydrokloridi.

Seuraavalla kuudella lääkeaineella on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta bivalirudiinin kanssa. Taulukossa 9 on yhteenveto näiden lääkeaineiden pitoisuuksista, jotka ovat yhteensopivia tai yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa. Seuraavat lääkeaineet ovat korkeina pitoisuuksina yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa: dobutamiinihydrokloridi, famotidiini, haloperidolilaktaatti, labetalolihydrokloridi, loratsepaami ja prometatsiinihydrokloridi.

Taulukko 9. Lääkeaineet, joilla on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta bivalirudiinin kanssa.

Lääkeaineet, joilla on annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta	Yhteensopivat pitoisuudet	Yhteensopimattomat pitoisuudet
Dobutamiini-HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidiini	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidolilaktaatti	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetaloli-HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Loratsepaami	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometatsiini-HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Valmis liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttäjä on vastuussa säilytysajoista ja -oloista ennen käyttöä. Normaalisti valmistetta ei saa säilyttää yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistusta/laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Angiox on pakattu kylmäkuivattuna jauheena 10 ml:n kertakäyttöisiin lasisiin injektiopulloihin (Tyyppi 1), jotka on suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity poimutetulla alumiinisulkimella.

Angiox on saatavilla 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistusohjeet

Angiox tulee valmistaa ja antaa potilaalle aseptisissa olosuhteissa.

Lisää 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä yhteen Angiox-injektiopulloon ja pyörittele sitä kevyesti kunnes jauhe on kokonaan liuennut ja liuos on kirkasta.

Ota injektioipullost 5 ml ja laimenna se 45 ml:aan 5-prosentista, injektioihin tarkoitettua glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml) niin, että liuoksen lopullinen bivalirudiinipitoisuus on 5 mg/ml.

Valmis/laimennettu liuos tulee tarkastaa visuaalisesti, ettei siihen jää hiukkasia ja että väri on oikea. Hiukkasia sisältävää liuosta ei saa käyttää.

Valmiin/laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhohtoista, väritöntä tai kellertävää.

Käyttämättä jäänyt valmiste ja jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
ISO-BRITANNIA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/289/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.09.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.06.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c7, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RPM)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Jotta varmistetaan Angiox-valmisteen asianmukainen käyttö ja vältetään virheelliseltä annostukselta, myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki ne, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Angiox-valmistetta, ovat saaneet koulutuksen valmisteen annostukseen ja antoon liittyen. Koulutusmateriaali sisältää diaesityksen, riskinhallintasuunnitelmassa kuvattujen riskien minimointitoimenpiteiden mukaiset annostuskortit ja kopion valmisteyhteenvedosta. Koulutusmateriaalia käytetään kaikissa jäsenmaissa sekä peruskoulutuksessa että jatkokoulutuksessa, mikäli raportoidaan tapauksista, joissa on käytetty ainoastaan bolusta ilman tätä seuraavaa infuusiota.

Diaesitys sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- n 0,75 mg/painokilo bolusinjektio laskimoon, jonka jälkeen annetaan välittömästi infuusio laskimoon, jonka annostus on 1,75 mg/kg/tunti, ja jota jatketaan ainakin PCI-toimenpiteen ajan.
- Angiox on annettava bolusinjektiona, jota seuraa välittömästi infuusio laskimoon, vaikka suunniteltu PCI-toimenpide olisikin lyhykestoinen. Ei saa käyttää laimentamattomana.
- PCI-toimenpiteessä oleville potilaille on annettava bivalirudiinia ensin bolusinjektiona laskimoon, jota seuraa välittömästi infuusio. Tämä antotapa on välttämätön sellaisen plasmapitoisuuden saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi, joka vaaditaan antamaan tehokas suoja

iskeemisiä vaurioita vastaan toimenpiteen aikana. Bivalirudiinin lyhyeen puoliintumisajasta (25 minuuttia) johtuen lääkkeen plasmapitoisuus putoaa tarvittavan pitoisuuden alapuolelle muutamien minuutien kuluessa, jos infuusiota ei aloiteta välittömästi Angiox-boluksen jälkeen.

- ImproveR-arkistossa havaittiin pelkkä bolusannostus (ilman sitä seuraavaa infuusiota) EU:n kliinisessä käytännössä. Tähän annostukseen liittyvät lisääntyneet sairaalassa havaitut iskeemiset tapahtumat (MACE). Bolusannostuksen turvallisuutta ja tehokkuutta ilman sitä seuraavaa ANGIOX-infuusiota ei ole arvioitu, eikä sitä suositella edes, jos suunnitteilla on lyhytkestoinen PCI-toimenpide.
- Angiox on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusfiltraationopeus (GFR) < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa.
- Infuusionopeus on laskettava annostukseen 1,4 mg/kg/tunti niiden potilaiden kohdalla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GRF 30-59 ml/min). Bolusannostus on 0,75 mg/kg (tai 0,5 mg/kg niiden potilaiden kohdalla, joille tehdään PCI-toimenpide heidän saatuaan bivalirudiinia esikatetrointilaboratoriossa (UA/NSTEMI)).

Annostuskortit sisältävät seuraavat keskeiset tiedot:

- Angiox on annettava bolusinjektiona, jota seuraa välittömästi infuusio laskimoon, vaikka suunniteltu PCI-toimenpide olisikin lyhytkestoinen.
- Bivalirudiinia ei saa käyttää laimentamattomana.
- Taulukoidut tiedot annostuksesta potilaan painon mukaan.
- Angiox on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusfiltraationopeus (GFR) < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa.
- Infuusionopeus on laskettava annostukseen 1,4 mg/kg/tunti niiden potilaiden kohdalla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GRF 30-59 ml/min). Bolusannostus on 0,75 mg/kg (tai 0,5 mg/kg niiden potilaiden kohdalla, joille tehdään PCI-toimenpide heidän saatuaan bivalirudiinia esikatetrointilaboratoriossa (UA/NSTEMI)).
- Valmisteen lyhyt kuvaus ja anto-ohjeet.

Myyntiluvan haltija sopii annostuskortista ja viestintäsuunnitelmasta kunkin jäsenvaltion kansallisen viranomaisen kanssa ennen jakelua jäsenvaltioissa.

Angiox-annostelukorttia suositellaan käytettävän pikaoppaana. Terveystieteiden henkilöstöä suositellaan tutustumaan Angiox-valmisteen valmisteyhteenvetoon, jossa annetaan kattavat annostusohjeet.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus (10 injektiopullon pakkaus).

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angiox 250 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
bivalirudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg bivalirudiinia.
1 ml valmista liuosta sisältää 50 mg bivalirudiinia.
1 ml laimennettua liuosta sisältää 5 mg bivalirudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, 2-prosenttinen natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Injektio/infuusiokuiva-aine: Säilytä alle 25 °C.

Valmis liuos: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos: Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
ISO-BRITANNIA

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/289/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Angiox 250 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi
bivalirudiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Angiox 250 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Bivalirudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Angiox on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Angiox-valmistetta
3. Miten Angiox-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Angiox-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Angiox on ja mihin sitä käytetään

Angiox sisältää ainetta nimeltään bivalirudiini, joka on antitromboottinen lääke. Antitromboottiset aineet ovat lääkkeitä, jotka ehkäisevät verihyytymien (tromboosien) muodostumista.

Angiox-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoidossa, joilla

- on sydänsairaudesta johtuvaa rintakipua (akuutti sepelvaltimotautikohtaus)
- joille tehdään kirurginen toimenpide verisuonissa olevien ahtaumien hoitamiseksi (esim. angioplastia).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Angiox-valmistetta

Angiox-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen bivalirudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai hirudiineille (toisia verenohennuslääkkeitä).
- jos sinulla on tai on viime aikoina ollut verenvuotoa mahasta, suolistosta, virtsarakosta tai muista elimistä, jos esimerkiksi olet havainnut poikkeavaa verenvuotoa ulosteessa tai virtsassa (muuta kuin kuukautisvuotoa)
- jos sinulla on tai on ollut ongelmia veren hyytymisessä (vähäinen verihyytymäärä)
- jos sinulla on vaikea, korkea verenpaine
- jos sinulla on sydänkudoksen tulehdus
- jos sinulla on vaikeita munuaisvaivoja tai jos tarvitset dialyysihoitoa.

Tarkista lääkäriltä, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Angiox-valmistetta

- jos sinulla esiintyy verenvuotoa (jos verenvuotoa esiintyy, Angiox-hoito lopetetaan). Lääkäri tutkii sinua koko hoidon ajan verenvuotoriskien merkkien varalta
- jos sinua on aikaisemmin hoidettu Angioxin tyypisillä lääkkeillä (esim. lepirudiini)
- ennen injektion tai infuusion aloittamista lääkäri kertoo sinulle allergisen reaktion merkeistä. Tällainen reaktio on melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta)

- jos sinulle annetaan suonensisäisesti sädehoitoa suoniin, jotka välittävät verta sydämeen (hoito nimeltään beeta- tai gammabrykyterapia)

Kun sinua on hoidettu Angiox-valmisteella sydäntapahtuman vuoksi, sinun on oltava sairaalassa ainakin 24 tunnin ajan ja sinua tarkkaillaan sellaisten mahdollisten oireiden ja merkkien varalta, jotka muistuttavat sinulla ollutta sairaalahoitoon johtanutta sydäntapahtumaa.

Lapset ja nuoret

- jos olet lapsi (alle 18-vuotias), tämä lääke ei ole sinulle asianmukainen.

Muut lääkevalmisteet ja Angiox

Kerro lääkäriillesi

- jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos käytät verenohennuslääkkeitä tai verihyytymiä ehkäiseviä lääkkeitä (antikoagulantteja tai antitromboottisia lääkkeitä, kuten varfariinia, dabigatraania, apiksabaania, rivaroksabaania, asetyylisalisyylihappoa, klopidoorelia, prasugreelia, tikagreloria).

Nämä lääkkeet saattavat suurentaa haittavaikutuksien, kuten verenvuodon, riskiä, jos niitä käytetään samanaikaisesti Angiox-valmisteen kanssa. Angiox voi vaikuttaa varfariiniverikokeiden tuloksiin (INR-koe).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Angiox-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei sen käyttö ole ehdottoman tarpeellista. Lääkärisi harkitsee, sopiiko tämä hoito sinulle.

Lääkärisi harkitsee, voiko Angiox-valmistetta käyttää imetysaikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen vaikutuksen tiedetään olevan lyhytaikaista. Angiox-valmistetta annetaan vain sairaalassa. Siksi on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

Angiox sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia injektiopulloa kohden, joten se on periaatteessa ”natriumiton”.

3. Miten Angiox-valmistetta käytetään

Angiox-hoitosi tapahtuu lääkärin valvonnassa. Lääkäri päättää, kuinka paljon Angiox-valmistetta sinulle annetaan ja valmistele lääkkeen käyttöä varten.

Käytettävä annos riippuu painostasi ja sinulle annettavasta hoidosta.

Annostus

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen lääketieteellisessä hoidossa suositeltu aloitusannos on

- 0,1 mg painokiloa kohden pistoksena laskimoon, jonka jälkeen hoitoa jatketaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon 0,25 mg painokiloa kohden tunnissa enintään 72 tunnin ajan.

Jos sinulle tämän jälkeen tehdään pallolaajennus, annosta suurennetaan seuraavasti:

- 0,5 mg painokiloa kohden pistoksena laskimoon, sen jälkeen 1,75 mg painokiloa kohden tunnissa infuusiona laskimoon pallolaajennuksen keston ajan.
- Kun toimenpide on ohi, infuusioannos on taas pienempi, 0,25 mg painokiloa kohden tunnissa vielä 4–12 tunnin ajan.

Jos sinulle on tarpeen tehdä sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, bivalirudiinihoito joko lopetetaan tuntia ennen toimenpidettä tai sinulle annetaan lisäannos 0,5 mg painokiloa kohden injektiona, ja sen jälkeen kerran tunnissa infuusiona 1,75 mg painokiloa kohden koko leikkauksen keston ajan.

Pallolaajennuksen yhteydessä suositeltu annos on

- **0,75 mg painokiloa** kohden pistoksena laskimoon, jonka jälkeen hoitoa jatketaan välittömästi infuusiona (tiputuksessa) laskimoon **1,75 mg painokiloa** kohden tunnissa ainakin pallolaajennuksen ajan. Laskimoinfuusiota voidaan jatkaa tällä annoksella korkeintaan 4 tunnin ajan pallolaajennuksen jälkeen. STEMI-potilaille (joilla on ollut vakava sydänkohtaus) sitä pitää jatkaa tällä annoksella korkeintaan 4 tuntia. Infuusiota voidaan jatkaa alemmalla annoksella 0,25 mg/painokilo vielä 4–12 tunnin ajan.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, Angiox-annosta pitää ehkä pienentää.

Iäkkäiden potilaiden annosta voi olla tarpeen pienentää, jos heidän munuaistoimintansa on heikentynyt.

Lääkäri päättää, kuinka kauan hoitoasi jatketaan.

Angiox-valmistetta annetaan ensin pistoksena ja sen jälkeen infuusiona (tiputuksena) laskimoon (ei koskaan lihakseen). Sitä antaa ja hoitoa valvoo sydänsairauksien hoitoon erikoistunut lääkäri.

Jos sinulle annetaan lääkettä enemmän kuin pitäisi

Lääkärisi päättää kuinka sinua hoidetaan, myös sen lopetetaanko lääkkeen antaminen, ja hän tarkkailee sairauden merkkejä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos sinulle tulee seuraavia, mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia:

- **sairaalassaoloaikana, kerro niistä välittömästi lääkärille tai hoitajalle**
- **sairaalasta lähdettyäsi, ota suoraan yhteys lääkäriisi tai mene välittömästi lähimmän sairaalan ensiapuun**

Angiox-hoidon yleisin vaikea-asteinen haittavaikutus (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä potilaasta) on merkittävä verenvuoto, jota voi esiintyä missä tahansa kehonosassa (esim. mahassa, ruuansulatusjärjestelmässä (mukaan lukien veren oksentaminen ja veriset ulosteet), vatsassa, keuhkoissa, nivusissa, rakossa, sydämessä, silmissä, korvissa, nenässä tai aivoissa). Verenvuoto saattaa harvinaisissa tapauksissa johtaa aivohalvaukseen tai kuolemaan. Sisäisen verenvuodon merkkejä voivat olla nivusten tai käsivarren turvotus tai kipu, selkäkipu, mustelmat, päänsärky, veren yskiminen, vaaleanpunainen tai punainen virtsa, hikoilu tai matalasta verenpaineesta johtuva huimaus, pahoinvointi tai pyörrytys. Verenvuoto on todennäköisempää potilailla, jotka saavat Angiox-hoidon

aikana myös muita verenhennuslääkkeitä tai verihyytymiä ehkäiseviä lääkkeitä (ks. kohta 2 Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö).

- Pistoskohdan verenvuoto ja mustelmat (pallolaajennuksen jälkeen) voivat olla kivuliaita. Harvinaisissa tapauksissa tämä voi vaatia kirurgisen toimenpiteen tekemistä nivusten verisuonten korjaamiseksi (fisteli, pseudoaneurysma) (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta potilaasta). Melko harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta) verihitaleiden määrä voi olla matala, mikä voi pahentaa verenvuotoa entisestään. Ienverenvuoto (melko harvinainen, voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta) ei yleensä ole vakavaa.
- Allergiset reaktiot ovat melko harvinaisia (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta) eivätkä ne yleensä ole vakavia. Ne voivat kuitenkin muuttua vaikea-asteisiksi tietyissä tilanteissa ja harvinaisissa tapauksissa ne voivat johtaa kuolemaan matalan verenpaineen vuoksi (sokki). Allergiset reaktiot saattavat alkaa rajallisina oireina kuten ihon kutinana tai punoituksena, ihottumana tai pieninä paukamina iholla. Joskus reaktiot voivat olla vaikea-asteisempia ja niihin kuuluvat kurkun kutina, kurkun ahtautuminen, silmien, kasvojen, kielen tai huulten turpoaminen, korkea viheltävä ääni sisäänhengityksen aikana, hengitysvaikeudet tai uloshengityksen vaikeudet (vinkuva hengitys).
- Tromboosi (verisuonitukos) on melko harvinainen haittavaikutus (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta), joka voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia komplikaatioita, kuten sydänkohtauksen. Tromboosiksi luetaan myös sepelvaltimotromboosi (veritukos sydämen valtimoissa tai stentissä, joka tuntuu sydänkohtaukselta ja voi myös johtaa kuolemaan) ja/tai katetritromboosi, joista molemmat ovat harvinaisia (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta potilaasta).

Jos sinulle tulee seuraavia (mahdollisesti vähemmän vakavia) haittavaikutuksia

- **sairaalassaolonaikana, kerro niistä lääkärille tai hoitajalle**
- **sairaalasta lähdettyäsi, pyydä ensin neuvoa lääkäriltäsi. Jos et saa yhteyttä lääkäriisi, mene välittömästi lähimmän sairaalan ensiapuun:**

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä yli yhdellä kymmenestä potilaasta):

- Vähäinen verenvuoto

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä potilaasta):

- Anemia (verisolujen matala määrä)
- Hematooma (mustelma)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta):

- pahoinvointi (oksettava olo) ja/tai oksentelu

Harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta potilaasta) :

- INR-testin (varfariiniverikokeen) tulos kohonnut (ks. kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja Angiox)
- Angina tai rintakipu
- Hidas sydämen syke
- Nopea sydämen syke
- hengästyminen
- Reperfuusiovaurio (puuttuva tai hidas takaisinvirtaus), heikentynyt virtaus sydämen valtimoissa niiden uudelleen avaamisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Angiox-valmisteen säilyttäminen

Angiox-valmistetta käytetään vain sairaalaympäristössä ja sen säilyttäminen on terveydenhuollon ammattilaisten vastuulla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen ('EXP').

Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kylmäkuivattu jauhe: Säilytä alle 25 °C:ssa.

Valmis liuos: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos: Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai kellertävää.

Lääkäri tarkastaa liuoksen ja heittää sen pois, jos siinä on hiukkasia tai se on väärän väristä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Angiox sisältää

- Vaikuttava aine on bivalirudiini.
- Yksi pullo sisältää 250 mg bivalirudiinia.
- Valmistuksen jälkeen (kun on lisätty 5 ml injektiovetä injektiopulloon jauheen liuottamiseksi) 1 ml sisältää 50 mg bivalirudiinia.
- Laimentamisen jälkeen (kun on sekoitettu 5 ml valmista liuosta 45 ml:an glukoosi- tai natriumkloridiliuosta. Kokonaistilavuus 50 ml) 1 ml sisältää 5 mg bivalirudiinia.

Muut aineet ovat mannitoli ja natriumhydroksidi 2 % (pH:n säätämistä varten).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Angiox on kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraatiksi)

Angiox on valkoista tai melkein valkoista jauhetta lasisessa injektiopullossa.

Angiox-valmiste on pakattu 10 injektiopullon pakkauksiin.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
ISO-BRITANNIA

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +32 (0) 80081522
ou/oder +32 (0) 27006752
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: 00800 1103246
или +359(0) 24916041
e-mail: medical.information@themedco.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +352 80028211
ou/oder +352 24871691
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

THESPIIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ: Τηλ:
+357-22677710

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +44 (0)800 587 4149
or +44 (0)203 684 6344
Email : medical.information@themedco.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

Hoitoalan ammattilaisten on katsottava lääkkeen määräämistä koskevat kattavat tiedot valmisteyhteenvedosta.

Angiox on indisoitu veren hyytymisen ehkäisyyn aikuispotilaiden angioplastian (PCI) yhteydessä, mukaan lukien primaarinen angioplastia ST-nousuinfarktin (STEMI) vuoksi.

Angiox on indisoitu myös epästabiilin angina pectoriksen / sydäninfarktin ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI) hoitoon aikuispotilailla, joille on suunniteltu kiireellinen tai varhaisen vaiheen interventio.

Angiox-valmistetta tulee antaa asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin kanssa.

Valmistusohjeet

Angiox tulee valmistaa ja antaa potilaalle aseptisissä olosuhteissa.

Lisää 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä yhteen Angiox-injektiopulloon ja pyörittele sitä kevyesti kunnes jauhe on kokonaan liuennut ja liuos on kirkasta.

Ota injeksiopullostaa 5 ml ja laimenna se 45 ml:aan 5-prosenttista, injektioihin tarkoitettua glukosiliuosta tai 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml) niin, että liuoksen lopullinen bivalirudiinipitoisuus on 5 mg/ml.

Valmis/laimennettu liuos tulee tarkastaa visuaalisesti, ettei siihen jää hiukkasia ja että väri on oikea. Hiukkasia sisältävää liuosta ei saa käyttää.

Valmiin/laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai kellertävää.

Käyttämättä jäänyt valmiste ja jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Yhteensopimattomuudet

Seuraavia lääkeaineita ei tulisi antaa saman laskimokanyylin kautta kuin bivalirudiinia, sillä siitä aiheutuu samentumien muodostusta, mikrohiukkasten muodostusta tai karkeampia saostumia: alteplaasi, amiodaronihydrokloridi, amfoterisiini B, klooripromatsiinihydrokloridi, diatsepaami, proklooriperatsiiniedisylaatti, reteplaasi, streptokinaasi ja vankomysiinihydrokloridi.

Seuraavalla kuudella lääkeaineella on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta bivalirudiinin kanssa. Kohdassa 6.2 on yhteenvedo näiden lääkeaineiden pitoisuuksista, jotka ovat yhteensopivia tai yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa. Seuraavat lääkeaineet ovat korkeina pitoisuuksina yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa: dobutamiinihydrokloridi, famotidiini, haloperidolilaktaatti, labetalolihydrokloridi, loratsepaami ja prometatsiinihydrokloridi.

Vasta-aiheet

Angiox-valmistetta ei tule käyttää, jos

- potilaan tiedetään olevan yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hirudiineille
- potilaalla on aktiivista verenvuotoa tai suurentunut verenvuodon riski, joka johtuu hemostaasihäiriöistä ja/tai pysyvistä hyytymishäiriöistä
- potilas sairastaa vaikeaa kontrolloimatonta verenpainetauti
- potilas sairastaa subakuuttia bakteeritaalista endokardiittia
- potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai saa dialyysihoidon, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.3.

Annostus

Käyttö potilaille angioplastian (PCI) yhteydessä, mukaan lukien primaarinen angioplastia ST-nousuinfarktin (STEMI) vuoksi

Suositteltu bivalirudiiniannos angioplastiapotilaille on laskimobolus (0,75 mg/painokilo) ja heti sen jälkeen laskimonsisäinen infuusio nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti vähintään toimenpiteen keston ajan. Infuusiota nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti voidaan jatkaa korkeintaan 4 tuntia angioplastian jälkeen ja lisäksi alennetulla annoksella 0,25 mg/painokilo/tunti 4–12 tunnin ajan kliinisen tarpeen mukaan. STEMI-potilaille infuusiota pitää jatkaa nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti enintään 4 tunnin ajan angioplastian jälkeen ja alennetulla annoksella 0,25 mg/kilo/tunti vielä 4–12 tunnin ajan kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Primaarisen angioplastian jälkeen potilaita on tarkkailtava huolellisesti sydänlihaskemian sopivien oireiden varalta.

Potilaat, joilla on epästabiili angina pectoris / Sydäninfarkti ilman ST-nousua(UAP/NSTEMI)

Suositteltu bivalirudiinin aloitusannos lääkkeellisesti hoidettavien potilaiden akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoitoon on laskimobolus (0,1 mg/painokilo) ja sen jälkeen infuusio nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti. Lääkkeellisesti hoidettavien potilaiden infuusiota voidaan jatkaa nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti korkeintaan 72 tunnin ajan.

Jos lääkkeellisesti hoidettavan potilaan hoitoa jatketaan tekemällä angioplastia, hänelle tulee antaa uusi bolus (0,5 mg/painokilo) bivalirudiinia ennen toimenpidettä ja infuusiota tulee lisätä nopeuteen 1,75 mg/painokilo/tunti toimenpiteen ajaksi.

Angioplastian jälkeen infuusionopeus voidaan palauttaa alkuperäiseksi (0,25 mg/painokilo/tunti) 4–12 tunniksi, jos se on kliinisesti tarpeen.

Jos potilaan hoitoa jatketaan tekemällä sepelvaltimon ohitusleikkaus ilman, että potilas on kytketty sydän-keuhkokoneeseen (off pump), laskimonsisäistä bivalirudiini-infuusiota jatketaan leikkaukseen asti. Juuri ennen leikkausta annetaan bolusannos 0,5 mg/kg, ja sen jälkeen laskimonsisäinen infuusio nopeudella 1,75 mg/kg/tunti leikkauksen ajan.

Jos potilaan hoitoa jatketaan tekemällä sepelvaltimon ohitusleikkaus potilas kytkettynä sydän-keuhkokoneeseen (on pump), laskimonsisäistä bivalirudiini-infuusiota jatketaan siihen asti, kunnes leikkaukseen on aikaa 1 tunti. Sen jälkeen infuusio lopetetaan ja potilasta hoidetaan fraktioimattomalla hepariinilla (UFH).

Jotta varmistetaan bivalirudiinin asianmukainen anto, täysin liuotettu ja laimennettu liuos on sekoitettava perusteellisesti ennen annostelua (ks. kohta 6.6). Bolusannos on annettava nopeana laskimonsisäisenä lyhytkestoisena injektiona, jolloin varmistetaan, että koko bolusannos on potilaan elimistössä ennen toimenpiteen alkua.

Laskimonsisäiseen antoon tarkoitetut infuusioletkut on esitäytettävä bivalirudiinilla, jotta lääkeinfuusion jatkuminen varmistetaan boluksen annon jälkeen.

Infuusio on aloitettava heti boluksen annon jälkeen varmistaen, että potilas saa infuusiota ennen toimenpidettä. Infuusiota jatketaan keskeytyksettä toimenpiteen keston ajan. Pelkän bivalirudiiniboluksen antamisen turvallisuutta ja tehoa ilman sitä seuraavaa infuusiota ei ole arvioitu eikä tällainen käyttö ole suositeltavaa, vaikka suunnitteilla olisi vain lyhyt angioplastiatoimenpide.

Aktiivisen hyytymisajan (ACT) pidentymistä voidaan pitää merkinä siitä, että potilas on saanut bivalirudiinia.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (GFR < 30 ml/min) sekä dialyysihoitoa saaville potilaille ei saa antaa Angiox-valmistetta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa käytettävää annosta (bolus 0,1 mg/kg / infuusio 0,25 mg/kg/tunti) ei tarvitse muuttaa.

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (GFR 30–59 ml/min) angioplastiapotilaille (riippumatta siitä, hoidetaanko potilaan akuuttia sepelvaltimotautikohtausta bivalirudiinilla vai ei) tulisi antaa valmistetta hitaammalla infuusionopeudella 1,4 mg/kg/tunti. Bolusannos on sama kuin on kerrottu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen ja angioplastian annostuksen kohdalla.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

(Kattavat tiedot annostuksesta on valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2.)

Kesto aika

4 vuotta

Valmis liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäättyä.

Laimennettu liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäättyä.