

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTICI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Angiox 250 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew għal infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 250 mg bivalirudin.

Wara rikostituzzjoni 1 ml ikun fih 50 mg bivalirudin.

Wara dilwizzjoni 1 ml ikun fih 5 mg bivalirudin.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew għal infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab abjad għal abjad jagħti fil-griz lajofilizzat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Angiox huwa indikat bħala antikoagulant f'pazjenti adulti sottoposti għal intervent koronarju perkutanju (PCI), inkluż dawk il-pazjenti b'infart mijokardjali b'elevazzjoni segmentali ST (STEMI) li għaddejjin minn PCI primarju.

Angiox huwa indikat ukoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'angina mhux stabbli/infart mijokardijaku ta' elevazzjoni segmentali mhux ST (UA/NSTEMI) ippjanati għal intervent urgenti jew bikri.

Angiox għandu jingħata ma' acetylsalicylic acid u clopidogrel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Angiox għandu jiġi amministrat minn tabib b'esperjenza jew f'kura koronarja akuta jew fi proċeduri ta' intervent koronarju.

Pożoloġija

Pazjenti sottoposti għal PCI, inkluż pazjenti b'infart mijokardijaku ta' elevazzjoni tas-segment ST (STEMI ST-segment elevation myocardial infarction) li jkunu qegħdin jagħmlu PCI primarju

Id-doża rakkomandata ta' bivalirudin għal pazjenti sottoposti għal PCI hija bolus li jingħata ġol-vina ta' 0.75 mg/kg piż tal-ġisem segwit immedjatament b'infużjoni ġol-vina b'rata ta' 1.75 mg/kg piż tal-ġisem/siegha għal mill-inqas il-kumpliment tal-proċedura. L-infużjoni ta' 1.75 mg/kg piż tal-ġisem/siegha tista' titkompla għal massimu ta' 4 sigħat wara PCI u b'doża mnaqqsa ta' 0.25 mg/kg piż tal-ġisem/siegha għal 4 – 12-il siegha addizzjonali skont dak li jkun hemm b'żonn klinikament. F'pazjenti STEMI, l-infużjoni ta' 1.75 mg/kg piż tal-ġisem/siegha għandha titkompla għal massimu ta' 4 sigħat wara PCI u għandha titkompla b'doża mnaqqsa ta' 0.25mg/kg piż tal-ġisem/siegha għal 4-12-il siegha addizzjonali skont kif inhu klinikament neċessarju (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti iridu jiġu segwiti b'attenzjoni wara PCI primarju għal sinjali u sintomi konsistenti ma' iskimja mijokardijka.

Pazjenti b'angina mhux stabbli/infart mijokardijaku ta' elevazzjoni segmentali mhux ST (UA/NSTEMI)

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' bivalirudin għal pazjenti ġestiti medikament b'sindromu konorarja akuta (ACS) hija bolus li jingħata ġol-vini ta' 0.1 mg/kg segwit b'infużjoni ta' 0.25 mg/kg/h. Pazjenti li għandhom jiġu ġestiti medikament jistgħu jibqgħu jiehdu l-infużjoni ta' 0.25 mg/kg/h sa 72 siegħa. Jekk il-pazjent ġestit medikament jipproċedi għal PCI, għandu jingħata bolus addizzjonali ta' 0.5 mg/kg ta' bivalirudin qabel il-proċedura u l-infużjoni għandha tiżdied għal 1.75 mg/kg/h għal sakemm iddum il-proċedura.

Wara PCI, id-doża ta' infużjoni mnaqqsa ta' 0.25 mg/kg/h tista' titkompla skond kif ikun klinikament mehtieg.

Għal pazjenti li jipproċedu għal kirurġija ta' *bypass graft* ta' l-arterja koronarja (CABG) tat-tip *off pump*, l-infużjoni fil-vini ta' bivalirudin għandha titkompla sal-ħin tal-kirurġija. Ftit qabel il-kirurġija, għandha tingħata doża bolus ta' 0.5 mg/kg segwita minn infużjoni fil-vini 1.75 mg/kg/h għal kemm iddum il-kirurġija.

Għal pazjenti li jipproċedu għal kirurġija CABG tat-tip *on pump*, l-infużjoni fil-vini ta' bivalirudin għandha titkompla sa siegħa qabel il-kirurġija u wara, l-infużjoni għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi ttrattat b'eparina mhux frazzjonata (UFH).

Sabiex taċċerta t-teħid kif suppost ta' bivalirudin, il-prodoti kompletament maħlul, rikostitwit u dilwit għandu jiġi mħallat sewwa qabel ma jingħata (ara sezzjoni 6.6). Id-doża bolus għandha tingħata permezz ta' imbuttatura rapida fil-vini sabiex taċċerta li l-bolus kollu jasal għand il-pazjent qabel il-bidu tal-proċedura.

Il-linji ta' infużjoni minn ġol-vina għandhom ikunu ppreparati b'bivalirudin sabiex taċċerta l-kontinwazzjoni tal-infużjoni tal-medicina wara li jasal l-bolus.

Id-doża tal-infużjoni għandha tinbeda immedjatament wara li tingħata d-doża bolus, sabiex taċċerta li jasal il-bolus għand il-pazjent qabel il-proċedura, u li jkompli mingħajr interruzzjoni matul il-proċedura kollha. Is-sigurta` u l-effikaċja tad-doża bolus ta' bivalirudin mingħajr l-infużjoni sussegwentima ġietx evalwata u mhix rikkmandata anke jekk tkun pjanata proċedura PCI qasira.

Żieda fil-ħin attiv tal-koagulazzjoni (ACT) jista' jiġi użat bħala indikazzjoni li l-pazjent irċieva bivalirudin.

Il-medja tal-valuri ta' l-ACT 5 minuti wara bolus ta' bivalirudin hija ta' 365 ± 100 sekonda. Jekk l-ACT ta' 5 minuti jkun anqas minn 225 sekonda, għandha tingħata t-tieni doża bolus ta' 0.3 mg/kg. Ladarba l-valur ta' l-ACT ikun akbar minn 225 sekonda, ma jkunx mehtieg monitoraġġ aktar bil-kundizzjoni li d-doża ta' l-infużjoni ta' 1.75 mg/kg/siegħa tingħata sewwa.

Fejn tkun osservata zieda insuffiċjenti fl'ACT, tiġi kkunsidrata l-possibilita` ta' zball fil-medikazzjoni għandha tiġi kkunsidrata, per eżempju taħlit mhux adegwat ta' Angiox jew falliment tal-apparat ta' ġol-vina.

L-ghant ta' l-arterja tista' titneħħa sagħtejn wara t-twaqqif ta' l-infużjoni ta' bivalirudin mingħajr monitoraġġ ta' l-antikoagulazzjonji.

Użu ma' terapija ohra ta' kontra l-koagulazzjoni

F'pazjenti STEMI sottoposti għal PCI primarju, it-terapija agġuntiva li tingħata s-soltu qabel ma' jidhlu l-isptar għandha tinkludi clopidogrel u tista' tinkludi t-tehid bikri ta' UFH (Ara sezzjoni 5.1).

Il-pazjenti jistgħu jinbdew fuq Angiox 30 minuta wara t-twaqqif ta' heparin mhux frazzjonat li jingħata ġol-vina, jew 8 sigħat wara t-twaqqif ta' heparin ta' piż molekulari baxx li jingħata minn taht il-ġilda.

Angiox jista' jintuża flimkien ma' inhibitur ta' GP IIb/IIIa. Għal iżjed informazzjoni dwar l-użu ta' bivalirudin kemm flimkien ma' inhibitur ta' GP IIb/IIIa, kif ukoll mingħajru, ara sezzjoni 5.1.

Insuffiċjenza tal-kliewi

Angiox huwa kontraindikata għall-pazjenti li għandhom insuffiċjenza severa tal-kliewi (GFR <30 ml/min) u anke f'pazjenti li huma dipendenti fuq id-dijalisi (ara s-sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'insuffiċjenza hafifa jew moderata tal-kliewi, id-doża ta' ACS (0.1 mg/kg bolus/ 0.25 mg/kg/h infużjoni) ma għandhiex tiġi agġustata.

Pazjenti b'insuffiċjenza renali moderata (GFR 30-59 ml/min) li jkunu qed jagħmlu PCI (sew jekk qed jiġu ikkurati bi bivalirudin għal ACS jew le) għandhom jirċievu rata ta' infużjoni aktar baxxa ta' 1.4 mg/kg/h. Id-doża tal-bolus m'għandhiex tinbidel mill-pożoloġija deskritta hawn fuq taht ACS jew PCI.

Pazjenti b'impediment tal-kliewi għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali kliniċi ta' fsad waqt PCI, peress li l-clearance ta' bivalirudin hija mnaqqa f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Jekk l-ACT ta' 5 minuti tkun inqas minn 225 sekonda, it-tieni doża bolus ta' 0.3mg/kg għandha tingħata u l-ACT terġa' tiġi ċċekkjata 5 minuti wara l-amministrazzjoni tat-tieni doża bolus. Meta jiġi osservat żieda mhux suffiċjenti fl-ACT, trid tiġi kkunsidrata l-possibilita' ta' żball fil-medikazzjoni, per eżempju tahlit mhux adekwat ta' Angiox jew falliment tal-apparat ta' ġol-vina.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' agġustament fid-doża. Studji farmakokinetiċi jindikaw li l-metabolizmu epatiku ta' bivalirudin huwa limitat, għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja ta' bivalirudin ma ġewx studjati speċifikament f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni anzjana

Għandu jkun hemm żieda fl-għarfien fil-każ ta' persuni anzjani minhabba żieda fir-riskju ta' fsad minhabba t-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi relatat mal-età. L-agġustamenti fid-doża f'dan il-grupp t'eta' għandu jkun fuq il-bażi tal-funzjoni tal-kliewi.

Pazjenti pedjatriċi

Bhalissa m'hemm ebda indikazzjoni għall-użu ta' Angiox fi tfal ta' taht it-18-il sena, u l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.1 u 5.2.

Mod ta' kif jingħata

Angiox huwa intenzjonat għall-użu fil-vini .

Inizjalment Angiox għandu jiġi rikostitwit sabiex issir soluzzjoni ta' 50 mg/ml bivalirudin. Imbagħad, il-materjal rikostitwit għandu jiġi dilwit aktar f'volum totali ta' 50 ml sabiex jirriżulta f'soluzzjoni ta' 5 mg/ml bivalirudin.

Il-prodott rikostitwit u dilwit għandu jithallat sewwa qabel ma jingħata.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikonstituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Angiox huwa kontra-indikat f'pazjenti bi:

- sensitività eċċessiva magħrufa għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi fil-prodott elenkati f' sezzjoni 6.1, jew għall-hirudins
- fsada attiva jew riskju akbar ta' fsada minhabba disturbi ta' emostasi u/jew disturbi ta' koagulazzjoni irriversibbli
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata
- endokardite batterika subakuta
- indeboliment sever tal-kliewi (GFR <30 ml/min) u f'pazjenti dipendenti fuq id-dijalisi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Angiox mhuwiex maħsub għal użu ġol-muskoli. Tagħtix ġol-muskoli.

Emorraġija

Il-pazjenti jridu jiġu osservati b'attenzjoni għal sintomi u sinjali ta' fsada waqt it-trattament b'mod partikolari jekk bivalirudin huwa kkombinat ma' antikoagulant ieħor (ara sezzjoni 4.5). Għalkemm il-biċċa l-kbira tal-fsada assoċjata ma' bivalirudin isseħħ fil-post ta' titqib ta' l-arterja f'pazjenti sottoposti għal PCI, l-emorraġija tista' sseħħ fi kwalunkwe post matul it-terapija. Tnaqqis mhux spjegat fl-ematokrit, l-emaglobina jew il-pessjoni tad-demm jista' jindika emorraġija. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk tkun osservata jew suspettata fsada.

M'hemmx antidotu magħruf għal bivalirudin iżda l-effett tiegħu jgħaddi malajr ($T_{1/2}$ huwa ta' 25 ± 12 il minuta).

Infużjonijiet ta' wara PCI mtawwlin ta' bivalirudin b'dozi rakkomandati ma' ġewx assoċjati ma' rata mizjudta ta' fsada (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti fl-istess hin ma' inibituri tal-plejtlits jew ma' anti-koagulanti

Bl-użu kkombinat ta' prodotti mediċinali anti-koagulanti jista' jkun mistenni li jiżdid ir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5). Meta bivalirudin jiġi kkombinat ma' inibitur tal-plejtlits jew ma' medicina anti-koagulanti, il-parametri kliniċi u bijoloġiċi ta' emostażi għandhom jiġu mmonitorjati regolarment.

F'pazjenti li qegħdin jiehdu warfarin li huma kkurati b'bivalirudin, għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ ta' l-International Normalised Ratio (INR) sabiex jiġi żgurat li dan imur lura għal-livelli ta' qabel il-kura wara l-waqfien tal-kura b'bivalirudin.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jixbhu allergija ġew irrappurtati b'mod mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$) fi provi kliniċi. Għandhom isiru l-preparazzjonijiet neċessarji biex dan jiġi indirizzat. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali bikrija tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fosthom horriqija, urtikarja ġeneralizzata, diqa fis-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi. Fil-każ ta' xokk, għandhom jiġu applikati l-istandards mediċi kurrenti għat-trattament ta' xokk. Anafilassi, inkluż xokk anafilattiku b'eżitu fatali giet irrappurtata rari ħafna ($\leq 1/10,000$) fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

L-antikorpi pozzittivi ta' bivalirudin li johorġu mit-trattament huma rari u ma ġewx assoċjati ma' evidenza klinika ta' reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi. Għandha tintuża kawtela f'pazjenti ttrattati preċedement b'lepirudin li jkunu żviluppaw antikorpi għal lepirudin.

Trombożi akuta tal-istent Trombożi akuta tal-istent (<24 siegħa) kienet osservata f'pazjenti b' STEMI sottoposti għal PCI primarju u kien immanegġjat b' Target Vessel Revascularisation (TVR) (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu mhux fatali. Dan ir-riskju miżjud ta' trombożi akuta tal-istent ġie osservat matul l-ewwel 4 sigħat wara t-tmiem tal-proċedura fost pazjenti li, jew waqqfu l-infużjoni ta' bivalirudin fit-tmiem tal-proċedura jew li rċevew infużjoni kontinwata bid-doża mnaqqsa ta' 0.25 mg/kg/h (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jibqgħu għal mill-inqas 24 siegħa f'faċilita' li tista' tiegħu hsieb kumplikazzjonijiet iskemiċi u għandhom jiġu segwiti b'attenzjoni wara PCI primarju għal sinjali u sintomi konsistenti ma' iskimja mijokardijaka.

Brakiterapija

Kienet osservata formazzjoni ta' thrombus intra-proċedurali waqt proċeduri ta' gamma brakiterapija b'Angiox.

Angiox għandu jintuża b'kawtela waqt proċeduri ta' beta brakiterapija.

Eċċipjenti

Angiox fih inqas minn 1mmol sodium (23 mg) f'kull vjala, jiġifieri essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Saru studji ta' l-interazzjoni b'inibituri tal-platelets, fosthom acetylsalicylic acid, ticlopidine, clopidogrel, abciximab, eptifibatide, jew tirofiban. Ir-riżultati ma jissuġġerux interazzjonijiet farmakodinamiċi ma' dawn il-prodotti mediċinali.

Minn dak li huwa magħruf dwar il-mekkanizmu ta' azzjoni tagħhom, l-użu kombinat ta' prodotti mediċinali antikoagulanti (eparina, warfarin, trombolitiċi jew sustanzi kontra l-plejtlits) jista' jkun mistenni li jzid ir-riskju ta' fsada.

F'kull każ, meta bivalirudin jiġi kombinat ma' inibitur tal-plejtlits jew antikoagulanti, il-parametri kliniċi u bijoloġiċi ta' l-emostasi għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari.

4.6 Tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx tagħrif jew hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' bivalirudin waqt it-tqala. Studji fuq bhejjem mhumiex biżżejjed rigward l-effetti fuq it-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Angiox m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx tehtieg trattament bil-bivalirudin.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk bivalirudin johroġx fil-ħalib uman. Angiox għandu jingħata b'kawtela f'ommijiet li jkunu qegħdin iredġu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Angiox m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurta'

- L-izjed reazzjonijiet avversi serji, frekwenti u fatali kienu emorragija magguri (fsad fis-sit ta' access u mhux fis-sit ta' access, inkluż emorragija intrakranjali) u ipersensittivita', inkluż xokk anafilattiku. Kienu rappurtati rament trombozi tal-arterja kononarja u trombozi tal-istent koronarja b'infarkt mijokardjali, u trombozi tal-kateter. Żbalji fl-amministrazzjoni jistgħu jwasslu għal trombozi fatali.
- F'pazjenti li jirċievu warfarina, INR tiżdied b'amministrazzjoni ta' bivalirudin.

Lista tar-reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi għal bivalirudin meħudin mill-provi HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma mnizzlin skont is-sistema tal-klassifika tal-organi f' Tabella 1.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi għal bivalirudin mill-provi HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux Komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)	Rari hafna ($< 1/10,000$)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tnaqqis fl-emoglobina	Tromboċitopenija Anemija		
Disturbi tas-sistema immuni			Ipersensittivita' inklużi reazzjoni anafilattika u xokk, inklużi rapporti b'eżitu fatali		
Disturbi fis-sistema nervuża			Ugħigh ta' ras	Emorragija intrakranjali	
Disturbi fl-għajnejn				Emorragija Intraokulari	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika				Emorragija fil-widnejn	
Disturbi fil-qalb				Tamponade kardijaka, Emorragija perikardjali, Infart mijokardjaku, Trombozi tal-arterja koronarja, Bradikardija, Takikardija ventrikulari, Angina pektoris, Ugħigh fis-sider	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux Komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)	Rari hafna ($< 1/10,000$)
Disturbi vascolari	Emorraġija minuri f' kwalunkwe sit	Emorraġija maġġuri f' kwalunkwe sit inkluz rapport b'eżitu fatali	Ematoma, pressjoni tad-demmm baxxa	Trombozi wara stent koronarja inkluzi rapporti b'eżitu finali ^c , Trombozi inkluzi rapporti b'eżitu fatali Fistula arterjovenuza, trombozi minn kateter, psewdoanewriżm u vaskulari	Compartment syndrome ^{a, b}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Epistaxi, emoptiżi, emorraġija tal-faringi	Emorraġija pulmonari Dispneja ^a	
Disturbi gastrointestinali			Emorraġija gastrointestinali (inkluzi ematemeżi, malaena, emorraġija esofagali, emorraġija anali), Emorraġija retroperitoneali, Emorraġija ġingivali Dardir	Emorraġija peritoneali, Ematoma retroperitoneali, Rimettar	
Disturb fil-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda		Eċċimożi		Raxx, Urtikarja	
Disturbi muskolu skeltrali u tat-tessut konnettiv				Ugħigh fid-dahar, Ugħigh fil-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			ematurija		
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Emorraġija fil-post tal-aċċess, Ematoma fil-kanal tas-sit tat-titqib ≥ 5 cm, Ematoma fil-kanal tas-sit tat-titqib < 5 cm		Reazzjonijiet fis-sit ta' injezzjoni (skomfort fis-sit ta' injezzjoni, ugħigh fis-sit ta' injezzjoni, reazzjoni fis-sit tat-titqib)	
Investigazzjonijiet				INR miżjud ^d	
Korrineni, avvelenament u komplikazzjonijiet proċedurali				Korriment minn reperfużion (ebda jew reflow bil-mod), Kontużjoni	

a. ADRs identifikati f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

b. Compartment syndrome kienet irrapportata bħala komplikazzjoni ta' ematoma fid-dirghajn mill-minkebb 'l isfel wara t-teħid ta' bivalirudin mir-rotta ta' aċċess radjali fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

c. Izjed dettalji dwar trombozi wara stent huma provduti f'sezzjoni 4.8: Il-Prova HORIZONS (Pazjenti b' STEMI li jkunu sottomessi għal PCI primarju). Għal struzzjonijiet dwar il-monitoraġġ ta' trombozi akuta wara stent, ara sezzjoni 4.4.

d. Sezzjoni 4.4 tiddiskrivi l-prekawzzjonijiet għal monitoraġġ ta' INR meta jingħata bivalirudin flimkien ma' warfarina.

Deskrizzjoni ta' xi reazzjonijiet avversi magħzula

Emorraġija

Fl-istudji kliniċi kollha d-dejta dwar il-fsad kienet miġbura separatament mill-effetti avversi u hija miġbura fil-qosor f' tabella 6 flimkien mad-definizzjonijiet ta' fsad, użati f' kull studju.

Il-prova HORIZONS (Pazjenti b' STEMI sottoposti għal PCI primarju)

Plejtlets, fsad u għaqid tad-demem

Fl-istudju Horizons kemm fsad maġġuri u fsad minuri kienu komuni ($\geq 1/100$ u $< 1/10$). L-Incidenza ta' fsad maġġuri u minuri kienet sinifikament inqas f' pazjenti trattati b' bivalirudin meta mqabbla ma' pazjenti trattati b' eparina flimkien ma' inhibitur ta' GP IIb/IIIa. L-incidenza ta' fsad maġġuri hija murija f' Tabella 6. Fsad maġġuri fil-post tat-titqib kienu l-izjed frekwenti. L-izjed effett frekwenti kien ematoma < 5 cm fil-post tat-titqib.

Fl-istudju Horizons, trombocitopenja kienet rrapportata f' 26 (1.6%) ta' pazjenti trattati b' bivalirudin u f' 67 (3.9%) tal-pazjenti trattati b' eparina flimkien ma' inhibitur ta' GP IIb/IIIa. Dawn il-pazjenti kollha trattati b' bivalirudin irċievew acetylsalicylic acid fl-istess ħin, kollha minbarra wiehed irċievew clopidogrel u 15 irċievew ukoll inhibitur ta' GP IIb/IIIa.

Il-Prova ta' ACUITY (Pazjenti b' angina mhux stabbli/infart mijokardjaku ta' elevazzjoni segmentali mhux ST (UA/NSTEMI))

Din id-dejta li ġejja hija bbażata fuq studju kliniku ta' bivalirudin fi 13,819-il pazjent b' ACS; 4,612 ġew *randomised* għal bivalirudin biss u 4,604 ġew *randomised* għal bivalirudin u inhibitur GP IIb/IIIa, u 4,603 ġew *randomised* għal jew eparina mhux frazzjonata jew enoxaparin flimkien ma' inhibitur GP IIb/IIIa. Ir-reazzjonijiet avversi kienu iktar frekwenti fin-nisa u f' pazjenti ta' aktar minn 65 sena kemm fil-grupp tal-bivalirudin kif ukoll f' dak ta' kumparatur ikkurat bl-eparina meta mqabbla ma' pazjenti rgħiel jew pazjenti iżgħar .

Bejn wiehed u ieħor 23.3% tal-pazjenti li rċievew bivalirudin esperjenzaw għallinqas episodju avvers wiehed u 2.1% esperjenzaw reazzjoni avversa. Reazzjonijiet ta' episodji avversi għal bivalirudin huma elenkati skond is-sistema ta' klassifika ta' l-organi fit-Tabella 1.

Pjastrini, fsada u għaqid tad-demem

F' ACUITY, id-dejta dwar il-fsad ingabret separatament minn reazzjonijiet avversi.

Fsada maġġuri definita bħala waħda minn dawn li ġejjin: emorraġija intrakranjali, retroperitonjali, intraokulari, fis-sit ta' l-aċċess li tehtieg intervent radjoloġiku jew kirurġiku, ematoma b' dijametru ta' ≥ 5 cm fis-sit tat-titqiba, tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 4 g/dl mingħajr sors ovvju ta' fsada, tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 3 g/dl b' sors ovvju ta' fsada, operazzjoni mill-gdid għall-fsada jew l-użu ta' kwalunkwe trasfużjoni bi prodott tad-demem.

Fsada minuri ġiet definita bħala kull episodju ta' fsada osservat li ma ssodisfax il-kriterji bħala emorraġija maġġuri. Fsada minuri sehhet b' mod komuni hafna ($\geq 1/10$) u fsada maġġuri sehhet b' mod komuni ($\geq 1/100$ u $< 1/10$).

Ir-rati ta' fsada maġġuri huma indikati fit-Tabella 6 għal popolazzjoni ITT u Tabella 7 għal popolazzjoni skont il protocol (pazjenti li jirċievu clopidogrel u acetylsalicylic acid). Kemm fsad minuri kif ukoll fsad maġġuri kienu ferm inqas frekwenti b' bivalirudin waħdu milli l-eparina flimkien ma' Inibitur GP IIb/IIIa u bivalirudin flimkien ma' gruppi ta' inhibituri GP IIb/IIIa. Tnaqqis simili fil-fsad ġie osservat f' pazjenti li nqelbu għal bivalirudin minn terapiji bbażati fuq l-eparina (N = 2,078).

Fsada maġġuri sehhet l-aktar frekwenti fis-sit tat-titqiba tal-ghant. Siti ohrajn ta' fsada osservati b'mod inqas frekwenti bi fsada ta' aktar minn 0.1% (mhux komuni) inkludew siti ta' titqib "ohrajn", retroperitonali, gastrointestinali, widnejn, imnieher jew gerzuma.

Tromboċitopenja giet irrapportata f' 10 pazjenti ttrattati b'bivalirudin fl-istudju ta' ACUITY (0.1%). Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti rċevew acetylsalicylic acid u clopidogrel fl-istess hin, u 6 minn 10 pazjenti irċievew ukoll inibitur GP IIb/IIIa. Il-mortalità fost dawn il-pazjenti kienet xejn.

Il-Prova REPLACE-2 (Pazjenti sottoposti għal PCI)

Id-dejta li ġejja hija bbażata fuq studju kliniku ta' bivalirudin f' 6,000 pazjent sottoposti għal PCI, li nofshom ġew ikkurati b'bivalirudin (REPLACE-2). L-episodji avversi kienu aktar frekwenti fin-nisa u f'pazjenti ta' 1 fuq minn 65 sena kemm fil-grupp ta' tqabbil fuq bivalirudin kif ukoll f'dak ittrattat bl-eparina meta mqabbel ma' pazjenti rġiel jew aktar zaġġu.

Madwar 30% tal-pazjenti li rċevew bivalirudin esperjenzaw mill-anqas episodju avvers wiehed u 3% esperjenzaw reazzjoni avversa. L-episodji avversi għal bivalirudin huma elenkati skond is-sistema tal-klassifika ta' l-organi f'Tabella 1.

Plejlits, fsada u koagulazzjoni

F'REPLACE-2, id-dejta dwar fsada ngabret separatament mill-episodji avversi. Ir-rati ta' fsada maġġura għall-popolazzjoni tal-intenzjoni ta' kura huma indikati fit-Tabella 6.

Fsada maġġuri giet defnita bhala s-sehh ta' xi waħda minn dawn li ġejjin: emorraġija intrakranjali, emorraġija retroperitonali, telf ta' demm li jwassal għal trasfuzjoni ta' mill-anqas zewġ unitajiet ta' demm shih jew ċelloli homor tad-demm ippakkjati, jew fsada li tirrizulta fi tnaqqis fl-emoglobina ta' aktar minn 3 g/dl, jew tnaqqis fl-emoglobina ta' aktar minn 4 g/dl (jew 12% ta' l-ematokrit) mingħajr ma jkun identifikat l-ebda sit ta' fsada. Fsada minuri giet defnita bhala kwalunkwe episodju osservat ta' fsada li ma jissodisfax il-kriterji għal emorraġija maġġuri. Fsada minuri sehhet b'mod komuni hafna ($\geq 1/10$) u fsada maġġuri sehhet b'mod komuni ($\geq 1/100$ u $< 1/10$).

Kemm il-fsad minuri kif ukoll dak maġġuri kienu sinifikattivament anqas frekwenti b'bivalirudin milli fil-grupp ta' tqabbil fuq l-eparina u l-inibitur tal-GP IIb/IIIa. Fsada maġġuri sehhet bl-aktar mod frekwenti fis-sit tat-titqib ta' l-ghant (ara Tabella 5). Siti ohra ta' fsada osservati b'mod anqas frekwenti b'aktar minn 0.1% (mhux komuni) ta' fsada kienu jinkludu sit "iehor" ta' titqib, retroperitonali, gastro-intestinali, il-widnejn, l-imnieher, jew il-gerzuma.

Fir-REPLACE-2 tromboċitopenja grat f' 20 pazjent trattat b' bivalirudin (0.7%). Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti irċievew ukoll fl-istess żmien acetylsalicylic acid u clopidogrel, u 10 minn 20 pazjent irċievew ukoll inibitur ta' GP IIb/IIIa. Ma kienx hemm mortalita' f'dawn il-pazjenti.

Ġrajjet kardijaċi akuti

Il-prova HORIZONS (Pazjenti b' STEMI sottoposti għal PCI primarju)

Id-dejta li ġejja huma bbażati fuq studju kliniku ta' bivalirudin f'pazjenti b'STEMI li huma sottoposti għal PCI primarju, 1,800 pazjent kienu randomised fuq bivalirudin biss, 1,802 kienu randomised fuq eparina flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa. Effetti avversi serji ġew irrapportati iżjed frekwentament fil grupp ta' eparina flimkien ma' GP IIb/IIIa milli fil-grupp trattati b' bivalirudin.

Total ta' 55.1% tal-pazjenti li jieħdu bivalirudin kellhom mill-inqas effett avvers wiehed u 8.7% kellhom xi reazzjoni avversa għall-medicina. Effetti avversi għal bivalirudin huma mnizzlin bis-sistema tal-klassifika tal-organi f' Tabella 1. L-inċidenza ta' trombozi stent fi żmien 24 siegħa kienet ta' 1.5% fil-pazjenti li jieħdu bivalirudin meta mqabbla ma' 0.3% f'pazjenti li jieħdu UFH flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa ($p=0.0002$). Żewġ mwiet sehħew wara trombozi stent akuta, wiehed fiz-

żewgħt gruppi tal-istudju. L-inċidenza ta' trombożi stent bejn 24 siegħa u 30 ġurnata kienet ta' 1.2% fil-pazjenti fuq bivalirudin meta mqabbla ma' 1.9% fl-pazjenti fuq UFH flimkien ma' inhibitur ta' GP IIb/IIIa (p=0.1553). Total ta' 17-il mewta sehhew wara trombożi stent subakuti, 3 fil-grupp ta' bivalirudin u 14 fil-grupp ta' UFH flimkien ma' inhibitur ta' GP IIb/IIIa. Ma kienx hemm differenza statistikament sinifikanti fir-rati ta' trombożi stent bejn iż-żewgħt gruppi ta' trattament f' ġurnata 30 (p=0.3257) u sena (p=0.7754).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva ta' mhux aktar minn 10 darbiet id-doża rakkomandata ġew irrapportati fi provi kliniċi. Doži bolus wahdanin sa 7.5 mg/kg ġew irrapportati wkoll. Fsad kien osservat f' xi rapporti ta' doża eċċessiva.

F'każi ta' doża eċċessiva, it-trattament b' bivalirudin għandu jitwaqqaf immedjatament u l-pazjent jiġi mmonitorjat mill-qrib għal sinjali ta' fsada.

F'każ ta' fsada maġġuri, il-kura b' bivalirudin għandu jitwaqqaf immedjatament. M'hemmx antidotu magħruf għal bivalirudin, madankollu, bivalirudin huwa emodjalizzabbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi anti-trombotiċi, Inibituri ta' trombin diretti, Kodiċi ATC: B01AE06.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Angiox fih bivalirudin, inibitur dirett u speċifiku tat-thrombin li jehel kemm mas-sit katalittiku kif ukoll ma' l-*anion-binding exosite* tat-thrombin fil-faži fluwida u *clot-bound*.

It-thrombin għandu rwol ċentrali fil-proċess trombotiku, billi jaqsam il-fibrinogen f' monomeri tal-fibrin u jattiva l-Fattur XIII għall-Fattur XIIIa, u hekk jippermetti l-fibrin jiżviluppa qafas *cross-linked* b' mod kovalenti li jstabbilizza t-thrombus. It-thrombin jattiva wkoll il-Fatturi V u VIII, li jippromwovi aktar ġenerazzjoni ta' thrombin, u jattiva l-plejtlits, biex jistimula l-aggregazzjoni u r-rilaxx tal-granijiet. Bivalirudin jimpedixxi dawn l-effetti kollha tat-thrombin.

It-twaħhil ta' bivalirudin mat-thrombin, u għalhekk l-attività tiegħu, huwa riversibbli billi t-thrombin jaqsam bil-mod ir-rabta Arg₃-Pro₄ ta' bivalirudin, li jwassal għall-irkupru tal-funzjoni tas-sit attiv tat-thrombin. Għalhekk, bivalirudin għall-ewwel jaġixxi kompletament bhala inibitur mhux kompetittiv tat-thrombin, iżda maż-żmien jinbidel biex isir inibitur kompetittiv li jippermetti molekuli inizjalment inibiti tat-thrombin li jinteraġixxu ma' sottostrati ohra ta' koagulazzjoni u jikkoagulaw jekk ikun meħtieġ.

Studji *in vitro* indikaw li bivalirudin jimpedixxi kemm thrombin solubbli (liberu) kif ukoll *clot-bound*. Bivalirudin jibqa' attiv u ma jiġix newtralizzat minn prodotti tar-reazzjoni tar-rilaxx tal-plejtlits.

Studji *in vitro* wrew ukoll li bivalirudin itawwal it-*thromboplastin time* parzjali attiv (aPTT), it-*thrombin time* (TT) u l-*pro-thrombin time* (PT) ta' plazma umana normali b' mod dipendenti fuq il-

konċentrazzjoni u li bivalirudin ma jinduċix rispons ta' aggregazzjoni tal-plejtlits kontra sera minn pazjenti bi preċedent tas-Sindrome tat-Tromboċitopenija/Trombozi Indotta mill-Eparina (HIT/HITTS).

F'voluntiera u pazjenti b'saħħithom, bivalirudin juri attività antikoagulanti dipendenti fuq id-doża u l-konċentrazzjoni kif jidher mit-titwil ta' I-ACT, I-aPTT, il-PT, I-INR u TT. L-ġhoti minn ġol-vini ta' bivalirudin jipproduċi antikoagulazzjoni miżurabbli fi ftit minuti.

Effetti Farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta' bivalirudin jistgħu jiġu evalwati billi jintużaw miżurazzjonijiet ta' l-antikoagulazzjoni fosthom I-ACT. Il-valur ta' I-ACT huwa korrelat ta' pożittivament mad-doża u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' bivalirudin mogħti. Id-dejta minn 366 pazjent tindika li I-ACT mhux affettwat minn kura simultanju b'inibitur tal-GP IIb/IIIa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi studji kliniċi, bivalirudin intwera li jipprovdi antikoagulazzjoni adegwata matul proċeduri ta' PCI.

Il-prova HORIZONS (Patients with STEMI li huma sottoposti għal PCI primarju)

Il-prova HORIZONS kienet prova prospettiva, dual arm, single blind, randomised u multi-centre biex tistabbilixxi s-sigurtà u l-effikaċja ta' bivalirudin f'pazjenti b' STEMI sottoposti minn strateġija ta' PCI primarju b'impjantazzjoni stent jew b'stent li jirri paclitaxel b'rilaxx bil-mod (TAXUS™) jew b'stent li hu identiku hliet għal fatt li hu tal-metal u mhux miksi (Express2™). Total ta' 3,602 pazjenti kienu randomised biex jieħdu jew bivalirudin (1,800 pazjent) jew eparina mhux frazzjonizzata flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa (1,802 pazjenti). Il-pazjenti kollha rċievew acetylsalicylic acid u clopidogrel, bid-doppju tal-pazjenti (madwar 64%) li rċievew 600mg ta' clopidogrel bhala doża għolja tal-bidu minnflok 300mg ta' clopidogrel bhala doża għolja tal-bidu. Madwar 66% tal-pazjenti kienu trattati minn qabel b'eparina mhux frazzjonizzata.

Id-doża ta' bivalirudin użati f' HORIZONS kienet l-istess bhala dik użata fl-istudju REPLACE-2 (0.75 mg/kg bolus segwit minn infużjoni ta' 1.75 mg/kg piż tal-ġisem/sieġha). Total ta' 92.9% tal-pazjenti trattati kienu sottoposti għal PCI primarju bhala l-istrateġija primarja ta' immaneġġjar.

L-analiżi u r-riżultati għall-prova HORIZONS f'jum 30 għall-popolazzjoni kollha (ITT) hija muriġja f' Tabella 2. Ir-riżultati ,wara sena kienu konsistenti mar-riżultati f'jum 30.

Id-definizzjonijiet ta' isad u r-riżultati mill-prova HORIZONS huma muriġja f' Tabella 6.

Tabella 2. HORIZONS rizultati ta' studju ta' 30 jum (popolazzjoni intenzjonata li tiġi trattata)

Punt ta' l-aħħar	Bivalirudin (%)	Eparina mhux frazzjonata + inibitur ta' GP IIb/IIIa (%)	Riskju Relattiv [95% CI]	p-value*
	N = 1,800	N = 1,802		
Riżultat Kompost ta' 30 jum				
MACE ¹	5.4	5.5	0.98 [0.75, 1.29]	0.8901
Fsad maġġuri ²	5.1	8.8	0.58 [0.45, 0.74]	<0.0001
Komponenti Iskemiċi				
Mewt kull kawża	2.1	3.1	0.66 [0.44, 1.0]	0.0465
Infart mill-ġdid	1.9	1.8	1.06 [0.66, 1.72]	0.8003
Vaskularizzażjoni mill-ġdid tal-vini iskemiċi mmirati	2.5	1.9	1.29 [0.83, 1.99]	0.2561
Puplessija	0.8	0.7	1.17 [0.54, 2.52]	0.6917

* valur-p ta' superjorita'. ¹ Ġrajjet avversi maġġuri Kardijaċi/Iskemiċi (MACE) kienet definite bhala l-ġrajja ta' qwalunkwe wiehed milli ġejjin; mewt, infart mill-ġdid, puplessija jew vaskularizzażjoni mill-ġdid tal-vini iskemiċi mmirati. ² Fsad maġġuri kien definit billi intuża l-iskala ta' fsad ACUITY.

Il-Prova ta' ACUITY (Pazjenti b'angina mhux stabbli/infart mijokardijaku ta' elevazzjoni segmentali mhux ST (UA/NSTEMI))

Il-prova ta' ACUITY kienet prova prospettiva, *randomised open-label* ta' bivalirudin bi jew mingħajr inibitur GP IIb/IIIa (Fergħat B u Ċ rispettivament) meta mqabbla ma' eparina jew enoxaparina mhux frazzjonata b'inibitur GP IIb/IIIa (Fergħa A) fi 13,819-il pazjent ta' ACS b'riskju għoli.

Fil-fergħat B u Ċ tal-prova ta' ACUITY, id-doża rakkomandata ta' bivalirudin kienet bolus ġol-vina inizjali ta' wara r-randomizzazzjoni ta' 0.1 mg/kg segwita minn infużjoni ġol-vina kontinwa ta' 0.25 mg/kg/h matul anġjografija jew kif klinikament garantit.

Pazjenti li kienu qegħdin jagħmlu PCI, ingħataw bolus ġol-vina addizzjonali ta' 0.5 mg/kg ta' bivalirudin u r-rata ta' infużjoni ġol-vina żdiedet għal 1.75 mg/kg/h.

F'Fergħa A tal-prova ta' ACUITY, ingħataw UFH jew enoxaparin skond il-linji gwida rilevanti għall-ġestjoni ta' ACS f'pazjenti b'UA u b'NSTEMI. Pazjenti fil-Fergħat A u B ġew randomised wkoll sabiex jirċievu inibitur GPIIb/IIIa jew bil-quddiem fil-hin tar-randomizzazzjoni (qabel anġjografika) jew fil-hin ta' PCI. Total ta' 356 (7.7%) tal-pazjenti randomizzati għal Fergħa Ċ irċievew ukoll inibitur GPIIb/IIIa.

Il-karatteristiċi tal-pazjenti ta' riskju għoli tal-popolazzjoni ta' ACUITY li htieġu anġjografija fi żmien 72 siegħa kienu bilancjati fuq it-tliet fergħat ta' kura. Madwar 77% tal-pazjenti kellhom iskemja rikorrenti, madwar 70% kellhom tibdil dinamiku fl-ECG jew bijomarkaturi kardijaċi għoljin, bejn wiehed u iehor 28 % kellhom id-dijabete u bejn wiehed u iehor 99% tal-pazjenti kellhom jgħaddu minn anġjografika fi żmien 72 siegħa.

Wara valutazzjoni anġjografika, il-pazjenti ġew soġġetti jew għal amministrazzjoni medika (33%), PCI (56%) jew għal CABG (11%). Kura addizzjonali kontra-plejtlits wżata fl-istudju inkludiet acetylsalicylic acid u klopidoġrel.

L-analizi primarja u r-risultati għal ACUITY wara 30 jum u wara sena għall-popolazzjoni totali (ITT) u għall-pazjenti li rċevew acetylsalicylic acid u klopidoġrel skond il-protokoll (pre-anġjografija jew pre-PCI) huma murija fit-Tabelli 3 u 4.

Tabella 3. Prova ta' ACUITY; differenzi fir-riskju wara 30 jum u sena għal punt ta' tmiem iskemiku kompost u l-komponenti tiegħu għall-popolazzjoni totali (ITT)

	Popolazzjoni totali (ITT)				
	Fergħa A UFH/enox +inibitur GPIIb/IIIa (N=4603) %	Fergħa B bival + inibitur GPIIb/IIIa (N=4604) %	B – A Diff. fir-risk (95% CI)	Fergħa C bival wahdu (N=4612) %	C – A Diff. fir-risk. (95% CI)
30-jum					
Iskemja komposta	7.3	7.7	0.48 (-0.60, 1.55)	7.8	0.55 (-0.53, 1.63)
Mewt	1.3	1.5	0.17 (-0.31, 0.66)	1.6	0.26 (-0.23, 0.75)
MI	4.9	5.0	0.04 (-0.84, 0.93)	5.4	0.45 (-0.46, 1.35)
Rivask. mhux ippjanata	2.3	2.7	0.39 (-0.24, 1.03)	2.4	0.10 (-0.51, 0.72)
sena					
Iskemja komposta	15.3	15.9	0.65 (-0.83, 2.13)	16.0	0.71 (-0.77, 2.19)
Mewt	3.9	3.8	0.04 (-0.83, 0.74)	3.7	-0.18 (-0.96, 0.60)
MI	6.8	7.0	0.19 (-0.84, 1.23)	7.6	0.83 (-0.22, 1.89)
Rivask. mhux ippjanata	8.1	8.8	0.78 (-0.36, 1.92)	8.4	0.37 (-0.75, 1.50)

Tabella 4. Prova ta' ACUITY; differenzi fir-riskju wara 30 jum u sena għal punt ta' tmiem iskemiku kompost u l-komponenti tiegħu għall-pazjenti li rċievew acetyl salicylic acid u klopidoġrel skond il-protokoll*

	Pazjenti li rċievew acetylsalicylic acid u klopidoġrel skond il-protokoll				
	Fergħa A UFH/enox +inibitur GPIIb/IIIa (N=4603) %	Fergħa B bival + inibitur GPIIb/IIIa (N=4604) %	B – A Diff. fir-risk (95% CI)	Fergħa C bival wahdu (N=4612) %	C – A Diff. fir-risk. (95% CI)
30-jum					
Iskemja komposta	7.4	7.4	0.03 (-1.32, 1.38)	7.0	-0.35 (-1.68, 0.99)
Mewt	1.4	1.4	-0.00 (-0.60, 0.60)	1.2	-0.14 (-0.72, 0.45)
MI	4.8	4.9	0.04 (-1.07, 1.14)	4.7	-0.08 (-1.18, 1.02)
Rivask. mhux ippjanata	2.6	2.8	0.23 (-0.61, 1.08)	2.2	-0.41 (-1.20, 0.39)
sena					
Iskemja komposta	16.1	16.8	0.68 (-1.24, 2.59)	15.8	-0.35 (-2.24, 1.54)
Mewt	3.7	3.9	0.20 (-0.78, 1.19)	3.3	-0.36 (-1.31, 0.59)
MI	6.7	7.3	0.60 (-0.71, 1.91)	6.8	0.19 (-1.11, 1.48)
Rivask. mhux ippjanata	9.4	10.0	0.59 (-0.94, 2.12)	8.9	-0.53 (-2.02, 0.96)

*klopidoġrel pre-anġjografija jew pre-PCI

L-inċidenza ta' episodji ta' fsada kemm ta' skala ta' ACUITY kif ukoll ta' skala ta' TIMI sa jum 30 għal popolazzjoni intenzjonata li tiġi trattata hija pprezentata f' Tabella 6. L-inċidenza ta' fsad kemm fl-iskala ACUITY u TIMI sa jum 30 għal popolazzjoni tal-protokoll huma prezentati f' tabella 7. Il-vantaġġ ta' bivalirudin fuq UFH/enoxaparin flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa f' termini ta' ġrajjet ta' fsad kien osservat biss fil-parti tal-istudju b' monoterapija b' bivalirudin.

Il-prova REPLACE-2 (Pazjenti sottoposti għal PCI)

Ir-rizultati wara jum-30 ibbażati fuq il-punti ta' l-aħħar tripli u quadruple minn prova randomised u double blind ta' iżjed minn 6,000 pazjent sottoposti għal PCI (REPLACE-2) huma murija f' Tabella 5. Definizzjonijiet ta' fsad u r-rizultati mill-provi REPLACE-2 huma murija f' Tabella 6.

Tabella 5. Rizultati ta' studju REPLACE-2: punti ta' l-ahhar f' jum-30 (popolazzjoni intenzjonata biex tiġi trattata u dawk skont il-protokol)

Punt ta' l-ahhar	Intenzjoni li titratta		Skont il- protokol	
	bivalirudin (N=2,994) %	eparina + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (N=3,008) %	bivalirudin (N=2,902) %	heparin + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (N=2,882) %
Punt ta' l-ahhar quadruplu	9.2	10.0	9.2	10.0
Punt ta' l-ahhar triplu*	7.6	7.1	7.8	7.1
Komponenti:				
Mewt	0.2	0.4	0.2	0.4
Infart Mijokardijaku	7.0	6.2	7.1	6.4
Fsad maġġuri** (ibbażat fuq kriterji mhux-TIMI – ara sezzjoni 4.8)	2.4	4.1	2.2	4.0
Revaskularizzazzjoni urġenti	1.2	1.4	1.2	1.3

* jeskludi komponenti ta' fsad maġġuri. **p<0.001

Tabella 6. Rati ta' fsad maġġuri fi provi kliniċi ta' punti ta' l-ahhar f' jum 30 b'bivalirudin 30 jum għal popolazzjonijietli huma intenzjonati li jiġu trattati

	Bivalirudin (%)			Bival + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox ¹ + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2,994	N = 4,612	N = 1,800		N = 4,604	N = 3,008	N = 4,603
Fsad maġġuri definit skont il-protokol	2.4	3.0	5.1	5.3	4.1	5.7	8.8
Fsad TIMI Maġġuri (mhux-CABG)	0.4	0.9	1.8	1.8	0.8	1.9	3.2

¹ F' Acuity biss ntuża Enoxaparin biex iqabblu miegħu.

Tabella 7 Prova ta' ACUITY; episodji ta' fsada sa jum 30 għall-popolazzjoni ta' pazjenti li rċewew acetylsalicylic acid u clopidogrel skont il-protokoll*

	UFH/enox + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (N= 2,842) %	Bival + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (N=2,924) %	Bival wahdu (N=2,911) %
Fsad maġġuri skala ACUITY	5.9	5.4	3.1
Fsad maġġuri skala TIMI	1.9	1.9	0.8

*klopidogrel pre-angjografija jew pre-PCI

Definizzjonijiet ta' Fsad

Fsad maġġuri f' REPLACE-2 bhala l-okkorrenza ta' qwalunkwe minn li ġejjin: emorragija ġewwa l-kranju, wara l-peritonew, telf ta' demm li jwassal għal trasfużzjoni ta' mill-inqas żewġ unitajiet ta' demm shieh jew ċellooli tad-demm homor ippakkjati, jew fsad li jirrizulta f' tnaqqis ta' emoglobina ta' iżjed minn 3 g/dl, jew tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' iżjed minn 4 g/dl (jew 12% ta' ematokrit) minghajr sit ta' fsada identifikat. **ACUITY fsada maġġura** kienet definita bhala kwalunkwe minn dawn li ġejjin: emorragija ġewwa l-kranju, wara l-peritonijum, ġewwa l-ġhajn, fis-sit ta' l-aċċess li tehtieg intervent radjoloġiku jew kirurġiku, ematoma dijametru ta' ≥ 5 ċm fis-sit tat-titqiba, tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 4 g/dl minghajr sors fid-dieher ta' fsada, tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 3 g/dl b'sors fid-dieher ta' fsada, operazzjoni mill-ġdid għal fsada, użu ta' trażfużjoni ta' kwalunkwe prodott tad-demm.

Fsad maġġuri fl-istudju HORIZONS kien definit ukoll billi ntuża l-iskala ACUITY. **TIMI fsada maġġura** kienet definita bhala fsada ġewwa l-kranju jew tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ≥ 5 g/dl.

Tromboċitopenija indotta mill-eparina (HIT) u s-sindrome tat-tromboċitopenija-trombozi indotta mill-eparina (HIT/HITTS).

Provi kliniċi f' numru żgħir ta' pazjenti pprovdew tagħrif limitat dwar l-użu ta' Angiox f' pazjenti b' HIT/HITTS.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku TMC-BIV-07-01, ir-rispons farmakodinamiku kif imkejje minn ACT kien konsistenti ma' studji fl-adulti. L-ACT żdied fil-pazjenti kollha – minn trabi tat-twelid sa tfal akbar kif ukoll fl-adulti - b' zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bivalirudin. L-ACT vs dejta dwar il-konċentrazzjoni jissuggerixxi andament lejn kurva ta' rispons-konċentrazzjoni iżjed baxxa għall-adulti meta mqabbla ma' tfal akbar (minn 6 snin sa < 16 -il sena) u tfal iżgħar (minn sentejn sa < 6 snin), u għal tfal akbar meta mqabbla ma' trabi (31 gurnata sa < 24 xahar) u trabi tat-twelid (mit-twelid sa 30 gurnata). Mudelli farmakodinamiċi indikaw li dan l-effett jiġri minhabba linja ta' bazi ACT oġhla fi trabi tat-twelid u trabi milli minn fi tfal akbar. Madankollu, il-valuri massimi ta' ACT għall-gruppi kollha (adulti u l-gruppi pedjatriċi kollha) jiltaqgħu f' livell simili qrib ACT ta' 400 sekonda. L-utilità klinika ta' ACT fi trabi tat-twelid u tfal għandha tiġi kkunsidrata b' kawtela meta wiehed jikkunsidra l-istat ta' żvilupp ematoloġiku tagħhom.

Kienu osservati avvenimenti trombotiċi (9/110, 8.2%) u ta' fsada maġġuri (2/110, 1.8%) fl-istudju. Avvenimenti avversi onra rrapportati ta' spiss kien tnaqqis fil-polz pedali, emorragija fis-sit tal-kateter, rata anormali tal-polz, u dardir (8.2%, 7.3%, 6.4% u 5.5%, rispettivament). Hames pazjenti kellhom l-inqas għadd ta' plejtlits ta' wara l-linja bazi ta' $< 150,000$ ċelluli/mm³, li jirrapprezenta tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-plejtlits mil-linja bazi. Il-hames avvenimenti kollha kienu assoċjati ma' proċeduri kardijaċi addizzjonali li jużaw antikoagulazzjoni b'eparina (n=3) jew b' infezzjonijiet (n=2). Analizi tal-farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni, u Mudell ta' Evalwazzjoni ta' Avvenimenti Avversi u l-Espożizzjoni bbażat fuq id-dejta minn dan l-istudju, iddetermina li f' pazjenti pedjatriċi, l-użu tad-dożaġġ tal-adulti b'livelli fil-plażma simili għal dawk li jintlaħqu fl-adulti, kien assoċjat ma' livelli aktar baxxi ta' avvenimenti trombotiċi bla ebda impatt fuq avvenimenti ta' fsada (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' bivalirudin ġew evalwati u nstabu li huma lineari f' pazjenti sottoposti għal Intervent Koronarju Perkutanju u f' pazjenti b' ACS

Assorbiment

Il-bijodisponibilità ta' bivalirudin għall-użu fil-vini hija shiħa u immedjata. Il-koncentrazzjoni fissa medja ta' bivalirudin wara infużjoni kostanti fil-vini ta' 2.5 mg/kg/siegha hija ta' 12.4 µg/ml.

Distribuzzjoni

Bivalirudin jiġi assorbit malajr bejn il-plażma u l-fluwidu extra-ċellulari. Il-volum tad-distribuzzjoni fissa huwa ta' 0.1 l/kg. Bivalirudin ma jehilx mal-proteini tal-plażma (għajr it-thrombin) jew maċċelloli homor tad-demem.

Bijotrasformazzjoni

Bħala peptide, bivalirudin huwa mistenni li jgħaddi minn kataboliżmu għall-aċidi amminici kostitwenti tiegħu, bir-riċiklaġġ sussegwenti ta' l-aċidu amminiku fl-għadira tal-gisem. Bivalirudin huwa metabolizzat minn *proteases*, fosthom it-thrombin. Il-metabolit primarju li jirriżulta mill-qasma tar-rabta Arg₃-Pro₄ tas-sekwenza N-terminali mit-thrombin mhuwiex attiv minhabba t-telf ta' l-affinità għas-sit katalittiku attiv tat-thrombin. Madwar 20% ta' bivalirudin jitnehħa mhux mibdul fl-awrina.

Eliminazzjoni

Il-profil tal-koncentrazzjoni mal-ħin wara għoti fil-vini huwa deskritt tajjeb b' mudell ta' żewġ kompartimenti. L-eliminazzjoni ssegwi proċess ta' l-ewwel ordni b' half-life terminali ta' 25 ± 12-il minuta f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. It-tneħħija korrispondenti hija ta' madwar 3.4 ± 0.5 ml/min/kg.

Insuffiċjenza tal-fwied

Il-farmakokinetiċi ta' bivalirudin ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied iżda mhumiex mistennija li jinbidlu minhabba li bivalirudin ma jiġix metabolizzat minn enzimi tal-fwied bħall-isoenzimi taċ-ċitokromu P-450.

Insuffiċjenza tal-kliewi

It-tneħħija sistemika ta' bivalirudin tonqos bir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR). It-tneħħija ta' bivalirudin hija simili f'pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliewi normali u dawk b'indeboliment hafif tal-kliewi. It-tneħħija tonqos b' madwar 20% f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, u bi 80% fil-pazjenti dipendenti fuq id-dijalisi (Tabella 8).

Tabella 8. Parametri farmakokinetiċi għal bivalirudin f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali u indebolita

Funzjoni tal-kliewi (GFR)	Tneħħija (ml/min/kg)	Half-life (minuti)
Funzjoni tal-kliewi normali (≥ 90ml/min)	3.4	25
Indeboliment hafif tal-kliewi (60-89 ml/min)	3.4	22
Indeboliment moderat tal-kliewi (30-59 ml/min)	2.7	34
Indeboliment sever tal-kliewi (10-29 ml/min)	2.8	57
Pazjenti dipendenti fuq dijalisi (barra d-dijalisi)	1.0	3.5 sigħat

Anzjani

Il-farmakokinetiċi ġew evalwati f'pazjenti anzjani bħala parti minn studju farmakokinetiku renali. L-aġġustamenti fid-doża għal dan il-grupp ta' età għandhom ikunu bbażati fuq il-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.2.

Sess tal-persuna

M'hemmx effetti skond is-sess tal-persuna fil-farmakokinetiċi ta' bivalirudin.

Popolazzjoni pedjatrika

F'prova klinika ta' 110 pazjent pedjatriku (trabi tat-twelid sa <16-il sena) li sarulhom proċeduri perkutanji intravaskulari, ġew evalwati s-sigurtà, il-profil farmakokinetiku u farmakodinamiku ta' bivalirudin [TMC-BIV-07-01]. Id-doża bolus fil-vina approvata għall-adulti bbażata fuq il- piż ta' 0.75 mg/kg segwita minn infużjoni ta' 1.75 mg/kg/siegha, kienet studjata, u analiżi farmakokinetika/farmakodinamika sabet rispons simili għal dak tal-adulti, għalkemm it-tneħħija normalizzata għall-piż (ml/min/kg) ta' bivalirudin kienet oghla fit-trabi tat-twelid milli minn fi tfal akbar, u naqset maż-żieda fl-età.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin .

It-tossiċità fl-annimali wara esponiment ripetut jew kontinwu (gurnata sa 4 ġimghat f'livelli ta' esponiment sa 10 darbiet il-konċentrazzjoni klinika fissa fil-plażma) kienet limitata għal effetti farmakoloġiċi esaġerati. Tqabbil ta' l-istudji b'doża waħda u b'doża ripetuta wera li t-tossiċità kienet relatata primarjament mat-tul ta' l-esponiment. L-effetti mhux mixtieqa kollha, primarji u sekondarji, li rriżultaw minn attività farmakoloġika eċċessiva kienu reversibbli. L-effetti mhux mixtieqa li rriżultaw minn stress fiżjoloġiku prolongat b'rispons għal stat mhux omeostatiku ta' koagulazzjoni ma dehrux wara esponiment qasir komparabbli ma' dak fl-użu kliniku, anki f'doži ferm aktar għoljin.

Bivalirudin huwa maħsub biex jingħata għal żmien qasir u għalhekk mhix disponibbli dejta dwar il-potenzjal karċinoġeniku fuq perjodu fit-tul ta' bivalirudin. Madankollu, bivalirudin ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'assays standard għal effetti simili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Sodium hydroxide 2% (għal aġġustamnet tal-pH).

6.2 Inkompatibilitajiet

Il-prodotti mediċinali li ġejjin m'għandhomx jingħataw fl-istess linja intravenuża ma' bivalirudin billi jwasslu għal formazzjoni ta' ċpar, formazzjoni ta' partikuli żgħar hafna jew preċipitazzjoni qawwija; alteplase, amiodarone HCl, amphotericin B, chlorpromazine hydrochloride (HCl), diazepam, prochlorperazine edisylate, reteplase, streptokinase u vancomycin HCl.

Is-sitt prodotti mediċinali li ġejjin juru inkompatibilitajiet fir-rigward tal-konċentrazzjoni tad-doża ma' bivalirudin. It-Tabella 9 tagħti fil-qosor il-konċentrazzjonijiet kompatibbli u mhux kompatibbli ta' dawn il-komposti ma' bivalirudin. Il-prodotti mediċinali inkompatibbli ma' bivalirudin f'konċentrazzjonijiet oghla huma dobutamine hydrochloride, famotidine, haloperidol lactate, labetalol hydrochloride, lorazepam u promethazine HCl.

Tabella 9. Prodotti medicinali b'inkompatibilitajiet fir-rigward tal-koncentrazzjoni tad-doża għal bivalirudin.

Prodotti medicinali b'inkompatibilitajiet fir-	Koncentrazzjonijiet kompatibbli	Koncentrazzjonijiet inkompatibbli
Dobutamine HCl	4 mg/ml	12.5 mg/ml
Famotidine	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol lactate	0.2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0.5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazine HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

4 snin

Soluzzjoni rikostitwita: Stabilità kimika u fizika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f' temperatura ta' 2–8°C. Ahżen fi frigg (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.

Soluzzjoni dilwita: Stabilità kimika u fizika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f' temperatura ta' 25°C.

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Tagħmlux fil-friża.

Minn aspekt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax mill-ewwel, iż-żminijiet tal-ħażna u l-kundizzjonijiet effettivi qabel l-użu huma fir-responsabilità ta' min jużah u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2–8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Angiox huwa fornut bhala trab lajofilizzat f'kunjetti tal-ħgieg (Tip I) ta' 10 ml li jintużaw darba biss magħluqin b'tapp tal-lastku butyl u ssigillati b'sigill ta' l-aluminju.

Angiox huwa disponibbli f'pakketti ta' 10 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Struzzjonijiet dwar il-preparazzjoni

Għandhom jintużaw proċeduri asettiċi għall-preparazzjoni u l-ġhoti ta' Angiox.

Żid 5 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet ma' kunjett wiehed ta' Angiox u dawwar b'mod ġentili sakemm jinħall għalkollox u s-soluzzjoni tkun ċara.

Igbed 5 ml mill-kunjett, u kompli ddilwa f' volum totali ta' 50 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni ta' 5% glucose, jew soluzzjoni għal injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) biex tagħti konċentrazzjoni finali ta' bivalirudin ta' 5 mg/ml.

Is-soluzzjoni rikostitwita/dilwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u telf tal-kulur.

Soluzzjonijiet li jkun fihom il-frac m'għandhomx jintużaw.

Is-soluzzjoni rikostitwita/dilwita tkun soluzzjoni ċara għal daqsxejn opalexxenti, bla kulur għal daqsxejn fl-isfar.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
IR-RENJU UNIT

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/289/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20.09.2004
Data tal-aħhar tiġdid: 23.06.2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Sabiex jassiguraw l-użu korrett ta' Angiox u sabiex ikunu evitati żbalji fil-medikazzjoni, l-MAH ser jassikura li dawk kollha li huma mistennija li jippreskrivu/jużaw Angiox huma provduti b' taħriġ dwar id-dożaġġ u t-tehid. Materjal edukattiv jinkludi prezentazzjoni bi slides, kartuniet tad-dożaġġ kif deskrit fil-miżuri għall-minimazzjoni tar-riskji fl-RMP, u kopja tal SmPC. Il-materjal edukattiv ser jintuża fl-istati membri kollha kemm fit-taħriġ inizjali u kif ukoll fl-edukazzjoni mill-ġdid f'każ ta' rapporti ta' dożaġġ b'bolus biss mingħajr infużjoni sussegwenti.

Il-prezentazzjoni bi slides ser ikollha din l-informazzjoni importanti:

- Dożaapprovata f'pazjenti li ser jgħaddu minn intervent koronarju percutaneju (PCI): Id-dożaġġ illiċenzjat u approvat ta' angiox huwa injezzjoni bolus minn ġol-vina (IV) ta' 0.75mg/kg piż tal-

ġisem segwit immedjatament b' infużjoni minn ġol-vina ta' 1.75 mg/kg/sieġha għal mill-inqas it-tul tal-PCI.

- Angiox għandu jingħata bħala doża bolus segwita immedjatament b' infużjoni ġol-vina, anke jekk tkun pjanata proċedura PCI qasira. Tużax mingħajr ma tiddilwa.
- Għal pazjenti li ser jgħaddu minn PCI, bivalirudin GĦANDU jingħata inizjalment bħala bolus IV segwit immedjatament b' infużjoni. Hemm bżonn dan id-dożaġġ sabiex tihaq u zzommil-konċentrazzjoni tal-plażma li hemm bżonn għal protezzjoni iskimika effettiva waqt PCI. Minhabba l-half life qasir ta' bivalirudin (25 minuta), jekk ma jinbediex infużjoni wara bolus b' Angiox, fi ftit minuti il-konċentrazzjoni fil-plażma tkun iżjed baxxa milli hi mehtieġa.
- Fir-registrar ta' ImproveR dożaġġbolus (mingħajr infużjoni wara) kien osservat fil-prattika klinika fl-EU. It-tip ta' dożaġġ kien assoċjat ma' żieda figrajjet iskimiki ġo l-isptar (MACE). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bolus mingħajr infużjoni wara ta' ANGIOX ma kienx evalwat u mhux rikkmandat anke jekk tkun pjanata proċedura PCI qasira.
- Angiox huwa kontra-indikat f'pazjenti b' insuffiċjenza severa tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR) < 30 ml/min) u f'pazjenti dipendenti fuq id-dijalizi
- F'pazjenti b' insuffiċjenza renali moderata (GFR 30-59 ml/min) r-rata ta' infużjoni trid titnaqqas għal 1.4 mg/kg/h. Id-doża bolus tibqa 0.75 mg/kg (jew 0.5 mg/kg f'pazjenti li jmorru għal PCI wara li jirċievu bivalirudin pre-cath lab (UA/NSTEMI)).

Il-kart ta' dożaġġ ser ikollhom dan l-informazzjoni importanti:uniet

- Angiox għandu jingħata bħala doża bolus segwita immedjatament b' infużjoni ġol-vina, anke jekk tkun pjanata proċedura PCI qasira.
- Tużax bivalirudin mingħajr ma tiddilwah qabel.
- Informazzjoni f'tabella fuq id-dożaġġ skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent.
- Angiox huwa kontraindikant f'pazjenti b' insuffiċjenza severa tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari(GFR) < 30 ml/min) u f'pazjenti dipendenti fuq id-dijalizi.
- F'pazjenti b' insuffiċjenza renali moderata (GFR 30-59 ml/min) r-rata ta' infużjoni trid titnaqqas għal 1.4 mg/kg/h. Id-doża bolus tibqa 0.75 mg/kg jew 0.5 mg/kg f'pazjenti li jmorru għal PCI wara li jirċievu bivalirudin pre-cath lab (UA/NSTEMI)).
- Informazzjoni fil-qasir fuq l-istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u t-tehid.

L-MAH ser jaqbel fuq il-kartuna tad-dożaġġ flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, mal-Autorita` Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru qabel ma' jitqassam fl-iStat Membru.

L-użu tal-kartuna tad-dożaġġ għal Angiox hija rikkmandata bħala gwida ta' referenza ta' malajr. Huwa rikkmandat li l-haddiema li jipprovdru l-kura tas-sahha jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-prodott ta' Angiox għall-informazzjoni shiha dwar id-dożaġġ.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTA

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (pakkett ta' 10 kunjetti)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Angiox 250 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni
bivalirudin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kunjett wiehed fih 250 mg bivalirudin.
Wara rikostituzzjoni 1 ml ikun fih 50 mg bivalirudin.
Wara dilwizzjoni 1 ml ikun fih 5 mg bivalirudin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, sodium hydroxide 2%

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Trab lajofilizzat: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Soluzzjoni rikostitwita: Ahżen fi frigg (2 – 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Soluzzjoni dilwita: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
IR-RENJU UNIT

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/289/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Angiox 250 mg trab għal konċentrat
bivalirudin
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL UTENT
Angiox 250 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni
bivalirudin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Angiox u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Angiox
3. Kif għandek tuża Angiox
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Angiox
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'INHU ANGIOX U GħALXIEX JINTUŻA

Angiox fih sustanza msejha bivalirudin li hija medicina anti-trombotika. L-anti-trombotiċi huma medicina li jimpedixxu l-formazzjoni ta' għoqod tad-demmi (trombozi).

Angiox jintuża biex jitratta pazjenti:

- li għandhom uġiġh fis-sider minhabba mard tal-qalb (sindromi koronarji akuti – ACS)
- li jkunu qed jagħmlu kirurġija sabiex jitrattaw imblokk fil-važi tad-demmi (anġjoplastija u/jew intervent koronarju perkutanju – PCI).

2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TUŻA ANGIOX

Tużax Angiox

- Jekk inti allergiku/a għal bivalirudin jew sustanzi oħra ta' din il medicina elenkati f'sezzjoni 6 jew hirudins (medicini oħra li jraqqu d-demmi).
- Jekk għandek, jew riċentement kellek fsada mill-istonku tiegħek, l-imsaren, il-bużzieqa ta' l-awrina jew organi oħra, ngħidu ahna jekk rajt demm mhux normali fl-ippurgar jew l-awrina tiegħek (għajr minn fsada mestrwali).
- Jekk kellek diffikultà bit-tagħqid tad-demmi tiegħek jew għadd baxx ta' plejtlits fid-demmi.
- Jekk għandek ipertensjoni (pressjoni għolja tad-demmi) severa mhux ikkontrollata.
- Jekk għandek infezzjoni tat-tessut tal-qalb.
- Jekk għandek problemi serji fil-kliewi jew jekk tehtieg dijalisi.

Ara mat-tabib tiegħek jekk m'intix ċert.

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Angiox
 - jekk ikun hemm fsada (jekk isehh dan, il-kura b'Angiox titwaqqaf). Matul it-trattament tiegħek, it-tabib jiċċekkjak għal kwalunkwe sinjal ta' fsada

- jekk hadt xi kura qabel b' medicini simili ghal Angiox (perezempju lepirudin)
 - qabel il-bidu tal-injezzjoni jew l-infużjoni, it-tabib jghidlek dwar is-sinjali ta' reazzjoni allergika. Reazzjoni bhal din mhix komuni (tista' affettwa sa 1 minn 100 persuna).
 - jekk qieghed tiehu trattament bir-rad jazzjoni fil-kanali li jipprovdu demm għall-qalb (trattament imsejjah brakiterapja beta jew gamma).
- Wara t-trattament b' Angiox ghal għrajja kardijaka, għandek tibqa' l-isptar għal mill-inqas 24 siegħa u għandek tiġi mmonitorjata għal kwalunkwe sintomu jew sinjal simili għal dawk li jfakkruk fil-għrajja tiegħek kardijaka li wasslet għal ammissjoni fl-isptar.

Tfal u addoloxxenti

- jekk inti tifel jew tifla (ta' taht it-18-il sena) din il-medicina mhijiex adattata għalik.

Medicini oħra u Angiox

Għid lit-tabib tiegħek

- jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħhar jew jista' jkun tiehu xi medicini oħra.
- jekk qieghed tiehu medicini li jraqu d-demm jew medicini li jimpedixxu l-ghoqiedi tad-demm (anti-koagulanti jew antitrombotici eż. warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Dawn il-medicini jistghu jzidu r-riskju ta' effetti sekondarji bhal fsada meta jinghataw fl-istess żmien ma' Angiox. It-test tal-warfarina fid-demm tiegħek (test INR) jista' jiġi affetwat minn Angiox.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Angiox m'għandux jintuza fit-tqala, sakemm huwa verament neċessarju. It-tabib tiegħek se jqis jekk din il-kura hiex adattata jew le għalik.

Jekk qieghda tredda', it-tabib tiegħek se jqis jekk Angiox għandux jintuza.

Thaddim u użu ta' magni

L-effetti ta' din il-medicina huma maghrufin li huma għal perijodu qasir. Angiox jinghata biss meta pazjent ikun l-isptar. Għalhekk mhux probabbli li dan jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

Angiox fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 23 mg of sodium kull vjala, li jfisser li essenzjalment hija "mingħajr sodium".

3. KIF GHANDEK TUŻA ANGIOX

Il-kura tiegħek b' Angiox se tkun sorveljata minn tabib. It-tabib jiddeċiedi kemm se tircievi Angiox, u se jipprepara l-medicina.

Id-doza tiddependi fuq il-piż tiegħek u fuq il-kwalità tal-kura li qed tingħata.

Dożaġġ

Għal pazjenti b' sindromi koronarji akuti (ACS) li jkunu ttrattati medikalment, id-doża tal-bidu irrikmandata hija:

- 0.1 mg/kg piż korporali bħala injezzjoni ġol-vina, segwita minn infużjoni (drip) fil-vina ta' 0.25 mg/kg piż korporali kull siegħa għal mhux aktar minn 72 siegħa.

Jekk, **wara dan**, tkun tehtiegħ kura ta' intervent koronarju perkutaneju (PCI), id-dożaġġ se jiżjed għal:

- 0.5 mg/kg piż korporali għall-injezzjoni ġol-vina, segwit minn infużjoni ta' 1.75 mg/kg piż korporali, kull siegħa għall-medda tal-PCI.
- Meta l-kura tispicča, l-infużjoni tista' tmur lura għal **0.25 mg/kg** piż korporali, kull siegħa għal 4 sa 12-il siegħa addizzjonali.

Jekk għandek bżonn bypass bi graft tal-arterji koronarji, it-trattament b'bivalirudin jew jitwaqqaf siegħa qabel l-operazzjoni jew doża addizzjonali ta' 0.5 mg/kg tal-piż tal-ġisem tingħata b'injezzjoni segwita minn infużjoni ta' 1.75 mg/kg tal-piż tal-ġisem kull siegħa għal kemm iddum il-kirurġija.

Għal pazjenti li jibdew b'intervent koronarju perkutaneju (PCI), id-dożaġġ irrikmandat huwa:

- **0.75 mg/kg** piż korporali bħala injezzjoni ġol-vini, segwita minnufih minn infużjoni (dripp) ġol-vina ta' **1.75 mg/kg** piż korporali, kull siegħa għal mill-inqas il-medda tal-PCI. L-infużjoni ġol-vina tista' tkompli b'din id-doża għal massimu ta' 4 sigħat, wara l-PCI u għal pazjenti STEMI (dawk b'tip ta' attakk tal-qalb sever) għandha tkompli b'din id-doża għal massimu ta' 4 sigħat. L-infużjoni tista' tiġi segwita b'infużjoni b'doża aktar baxxa ta' 0.25 mg/kg piż tal-ġisem għal 4 sa 12-il siegħa addizzjonali.

Jekk għandek problemi tal-kliewi, jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' Angiox titnaqqas.

Fl-anzjani, jekk il-funzjoni tal-kliewi tagħhom tkun mnaqqsa, id-doża jista' jkollha bżonn titnaqqas.

It-tabib se jiddeċiedi kemm għandek iddum tiġi ikkurat/a.

Angiox huwa għal injezzjoni, segwit minn infużjoni (*drip*), ġol-vina (qatt ġo muskolu). Din hija mogħtija u sorveljata minn tabib esperjenzat fil-kura ta' pazjenti b'mard tal-qalb.

Jekk tirċievi Angiox aktar milli suppost

It-tabib tiegħek jiddeċiedi kif għandu jikkurak, inkluż il-waqfien tal-medicina u l-monitoraġġ ta' sinjali ta' effetti ħziena.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru fuq kulhadd. Jekk ikollok xi effetti sekondarji minn dawn li ġejjin li huma potenzjalment serji:

- **waqt li tkun l-isptar: għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek immedjatement**
- **wara li tkun hriġt mill-isptar: ikkuntatja lit-tabib tiegħek direttament jew mur immedjatement id-Dipartiment tal-Emerġenza ta' l-eqreb sptar tiegħek.**

L-aktar effett sekondarju serju komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn 10 persuni) ta' kura bl-Angiox, hija fsada magġuri li jista' jsehh kullimkien ġol-ġisem (eż. Stonku, sistema diġestiva (jinkludi tirremetti d-demm jew tghaddi d-demm fl-ippurġar), addome, pulmun, il-parti rqiqa ta' bejn il-koxxox u ż-żaqq, bużżieq tal-awrina, qalb, għajn, widna, mniewher jew moħħ). Dan jista', **rarament**, jirriżulta f'puplesija jew ikun fatali. Nefha jew uġiġh fil- parti rqiqa ta' bejn il-koxxox u ż-żaqq jew fid-dirghajn, uġiġh fid-dahar, tbengil, uġiġh ta' ras, tisgħol id-demm, awrina roża jew hamra, toghroq, iħossok hażin jew ma tiflaħx jew storduta minħabba pressjoni tad-demm baxxa, jistgħu jkunu sinjali ta' fsad intern. Hemm iżjed probabbiltà li ssehh fsada meta Angiox jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċini antikoagulanti jew antitrombotiċi oħrajn (ara sezzjoni 2 'Meta tiehu mediċini oħra)

- Fsada u tbengil fil-post tal-injezzjoni (wara trattament PCI) jistgħu jwegġġu. Rarament jista' ikun hemm bżonn kirurġija sabiex issewwi il-vini jew arterji tad-demm fil-parti rqiqa ta' bejn il-koxxox u ż-żaqq (fistula, psewdoanuriżma) (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 1,000 persuna). Mhux komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn 100 persuna) in-numru ta' plejtlets jista' jkun tkun baxxa u dan jista' jagħmel kwalunkwe fsada aghar. Fsad fil-ħanek (mhux komuni, jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna) s-soltu ma jkunx serju.
- Reazzjonijiet allergiċi, mhumiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) u normalment mhux serji imma jistgħu jsiru, serji f'ċerti ċirkustanzi, u f'każijiet rari jistgħu jkunu fatali minħabba pressjoni baxxa tad-demm (xokk). Dawn jistgħu jibdeu b'sintomi limitati bħal ħakk, ħmura fil-ġilda, raxx jew ponot zġħar fuq il-ġilda. Xi drabi, ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu iżjed severi b'taġħrix fil-grizmejn, għafis fil-grizmejn, għajnejn, wiċċ, ilsien jew xofftejn minfuħin, tisfir għoli meta tiehu nifs '1 ġewwa (stridor), diffikulta' biex tiehu nifs '1 ġewwa jew titfa n-nifs '1 barra (tharħir).
- Trombozi (embolu tad-demm) effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa minn 1 sa 100 persuna) li jistgħu jirriżultaw f'kumplikazzjonijiet serji bħal attakk tal-qalb. Trombozi jinkludi trombozi tal-arterja koronarja (embolu tad-demm fil-arterji tal-qalb jew fi stent li jinħass bħal attakk tal-qalb li jista' jkoll ikun fatali) u/jew trombozi fil-kateter, li t-tnejn huma sa wieħed minn kull 1,000 persuna).

Jekk ikollok kwalunkwe effett sekondarju, (potenzjalment inqas serju), minn dawn li ġejjin:

- **waqt li tkun qiegħed l-isptar: għid lit-tabib jew infermiera minnufih –**
- **wara li tkun tlaqt mill-isptar: l-ewwel hu parir minn għand t-tabib tiegħek. Jekk ma tkunx tista' tkellmu mur minnufih fid-Dipartiment ta' l-Emerġenza ta' l-eqreb spatar tiegħek –**

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn 1 minn 10 persuni)

- fsad minuri

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa wieħed minn 10 persuni)

- anemija (għadd taċ-ċelloli tad-demm baxx)
- Ematoma (tbengil)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa wieħed minn 100 persuna)

- nawżeja (dardir) u/jew remettar (thossok ma tiflaħx)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 1,000 persuna)

żieda fit-test INR (riżultat tat-test tad-demm tal-warfarin) (ara Sezzjoni 2, Mediċini oħra u Angiox)

- Anġina jew uġiġh fis-sider
- Tnaqqis fir-rata ta' thabbit tal-qalb
- Żieda fir-rata ta' thabbit tal-qalb
- Qtuġh ta' nifs
- Ħsara fir-riperfużjoni (ma jkunx moviment lura jew ikun bil-mod): impediment fil-moviment fl-arterji tal-qalb wara li jkunu reġġu nfeħtu)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. KIF TAHZEN ANGIOX

Billi Angiox huwa medicina għal uzu fi sptar biss, il-ħażna ta' Angiox hija r-responsabbiltà ta' professjonisti fil-kura tas-saħħa.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Trab liofilizzat (imnixxef bil-friza): Tahzinx f'temperatura oghla minn 25°C.

Soluzzjoni rikostitwita: Ahzen fi frigg (2–8°C). Taghmlux fil-friza.

Soluzzjoni dilwita: Tahzinx f'temperatura oghla minn 25°C. Taghmlux fil-friza..

Il-soluzzjoni għandha tkun ċara għal xi ftit opalexxenti, soluzzjoni bla kulur għal xi ftit safranija.

It-tabib jiċċekkja s-soluzzjoni u jekk ikun fiha partikoli jew ikollha kulur imdennes, jarmiha.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

X'fih Angiox

- Is-sustanza attiva hija bivalirudin.
- Kull kunjett fih 250 mg bivalirudin.
- Wara rikostituzzjoni (żieda ta' 5 ml ta' ilma għall-injezzjoni mal-vjala sabiex tholl it-trabb), 1 ml fih 50 mg bivalirudin.
- Wara dilwizzjoni (thallat 5 ml ta' soluzzjoni rikostitwita go borża ta' infużjoni [volum totali ta' 50 ml] ta' soluzzjoni ta' glucose jew sodium chloride) 1 ml fih 5 mg bivalirudin.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol u sodium hydroxide 2% (għall-aġġustament tal-pH)

Id-dehra ta' Angiox

Angiox huwa trab għal koncentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni (trab għal koncentrat)

Angiox huwa trab abjad għal kważi abjad f'kunjett tal-ħġieġ.

Angiox jiġi f'kartuniet li fihom 10 kunjetti.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u il-Manifattur

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
IR-RENJU UNIT

II-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il- medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd
Τηλ: +357-22677710

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f':

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jirreferu għas-sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal informazzjoni sħiħa dwar il-preskrizzjoni.

Angiox huwa indikat bħala antikoagulant f'pazjenti adulti sottoposti għal intervent koronarju perkutanju (PCI), inkluż dawk il-pazjenti b'infart mijokardjali b'elevazzjoni segmentali ST (STEMI) li għaddejjin minn PCI primarju.

Angiox huwa indikat ukoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'angina mhux stabbli/infart mijokardijaku ta' elevazzjoni segmentali mhux ST (UA/NSTEMI) ippjanati għal intervent urgenti jew bikri.

Angiox għandu jinghata ma' acetylsalicylic acid u clopidogrel.

Struzzjonijiet dwar il-preparazzjoni

Għandhom jintużaw proċeduri asettici għall-preparazzjoni u l-ġhoti ta' Angiox.

Żid 5 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet ma' kunjett wiehed ta' Angiox u dawwar b'mod ġentili sakemm jinħall għalkollox u s-soluzzjoni tkun ċara.

Igħbed 5 ml mill-kunjett, u kompli ddilwa f'volum totali ta' 5% 50 ml ta' soluzzjoni għal injezzjoni ta' glucose, jew soluzzjoni għal injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) biex tagħti konċentrazzjoni finali ta' bivalirudin ta' 5 mg/ml.

Is-soluzzjoni rikostitwita/dilwita għandha tiġi eżaminata vizwalment għal frak u telf tal-kulur. Soluzzjonijiet li jkun fihom il-frak m'għandhomx jintużaw.

Is-soluzzjoni rikostitwita/dilwita tkun soluzzjoni ċara għal daqsxejn opalexxenti, bla kulur għal daqsxejn fl-isfar.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Inkompatibilitajiet

Il-prodotti mediċinali li ġejjin m'għandhomx jinghataw fl-istess linja intravenuża ma' bivalirudin billi jwasslu għal formazzjoni ta' ċpar, formazzjoni ta' partikuli żgħar hafna jew preċipitazzjoni qawwija; alteplase, amiodarone HCl, amphotericin B, chlorpromazine hydrochloride (HCl), diazepam, prochlorperazine edisylate, reteplase, streptokinase u vancomycin HCl.

Is-sitt prodotti mediċinali li ġejjin juru inkompatibilitajiet fir-rigward tal-konċentrazzjoni tad-doża ma' bivalirudin. Ara sezzjoni 6.2 għas-sommarju tal-konċentrazzjonijiet kompatibbli u mhux kompatibbli ta' dawn is-sustanzi. Il-prodotti mediċinali inkompatibbli ma' bivalirudin f'konċentrazzjonijiet oġhla huma dobutamine hydrochloride, famotidine, haloperidol lactate, labetalol hydrochloride, lorazepam u promethazine HCl.

Kontraindikazzjonijiet

Angiox huwa kontra-indikat f'pazjenti bi:

- sensitività eċċessiva magħrufa għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi fil-prodott elenkati f'sezzjoni 6.1, jew għall-hirudins
- fsada attiva jew riskju akbar ta' fsada minhabba disturbi ta' emostasi u/jew disturbi ta' koagulazzjoni irriversibbli
- pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata
- endokardite batterika subakuta
- indeboliment sever tal-kliwi (GFR <30 ml/min) u f'pazjenti dipendenti fuq id-dijalisi.

(ara sezzjoni 4.3 ta' SmPC)

Pożoloġija

Pazjenti sottoposti għal PCI, inkluż pazjenti b'infart mijokardijaku ta' elevazzjoni tas-segment ST (STEMI ST-segment elevation myocardial infarction) li jkunu qegħdin jagħmlu PCI primarju

Id-doża rakkomandata ta' bivalirudin għal pazjenti sottoposti għal PCI hija bolus li jinghata ġol-vina ta' 0.75 mg/kg piż al-ġisem segwit immedjatament b'infużjoni ġol-vina b'rata ta' 1.75 mg/kg piż tal-ġisem/siegħa għal mill-inqas il-kumpliment tal-proċedura. L-infużjoni ta' 1.75 mg/kg piż tal-ġisem/siegħa tista' titkompla għal massimu ta' 4 sigħat wara PCI u b'doża mnaqqsata ta' 0.25 mg/kg piż tal-ġisem/siegħa għal 4 – 12-il siegħa addizzjonali skont dak li jkun hemm b'żonn klinikament. F'pazjenti STEMI, l-infużjoni ta' 1.75 mg/kg piż tal-ġisem/siegħa għandha titkompla għal massimu ta' 4 sigħat wara PCI u għandha titkompla b'doża mnaqqsata ta' 0.25mg/kg/siegħa għal 4-12-il siegħa addizzjonali skont kif inhu klinikament neċessarju (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti iridu jiġu segwiti b'attenzjoni wara PCI primarju għal sinjali u sintomi konsistenti ma' iskimja mijokardijaka.

Pazjenti b'angina mhux stabbli/infart mijokardijaku ta' elevazzjoni segmentali mhux ST (UA/NSTEMI

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' bivalirudin għal pazjenti ġestiti medikament b'sindromu konorarja akuta (ACS) hija bolus li jinghata ġol-vini ta' 0.1 mg/kg segwit b'infużjoni ta' 0.25 mg/kg/h. Pazjenti li għandhom jiġu ġestiti medikament jistgħu jibqgħu jieħdu l-infużjoni ta' 0.25 mg/kg/h sa 72 siegħa.

Jekk il-pazjent ġestit medikament jipproċedi għal PCI, għandu jinghata bolus addizzjonali ta' 0.5 mg/kg ta' bivalirudin qabel il-proċedura u l-infużjoni għandha tizdied għal 1.75 mg/kg/h għal sakemm iddum il-proċedura.

Wara PCI, id-doża ta' infużjoni mnaqqsata ta' 0.25 mg/kg/h tista' titkompla skont kif ikun klinikament meħtieġ.

Għal pazjenti li jipproċedu għal kirurgija ta' *bypass graft* ta' l-arterja koronarja (CABG) tat-tip *off pump*, l-infuzjoni fil-vini ta' bivalirudin għandha titkompli sal-hin tal-kirurgija. Ftit qabel il-kirurgija, għandha tingħata doża bolus ta' 0.5 mg/kg segwita minn infuzjoni fil-vini 1.75 mg/kg/h għal kemm iddum il-kirurgija.

Għal pazjenti li jipproċedu għal kirurgija CABG tat-tip *on pump*, l-infuzjoni fil-vini ta' bivalirudin għandha titkompli sa siegħa qabel il-kirurgija u wara, l-infuzjoni għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi ttrattat b'heparin mhux frazzjonat (UFH).

Sabiex taċċerta t-tehid kif suppost ta' bivalirudin, il-prodott kompletament maħlul, rikostitwit u dilwit għandu jiġi mħallat sewwa qabel ma jingħata (ara sezzjoni 6.6). Id-doża bolus għandha tingħata permezz ta' imbutturata rapida fil-vini sabiex taċċerta li l-bolus kollu jasal għand il-pazjent qabel il-bidu tal-proċedura.

Il-linji ta' infuzjoni minn ġol-vina għandhom ikunu ppreparati b'bivalirudin sabiex taċċerta l-kontinwazzjoni tal-infuzjoni tal-medicina wara li jasal l-bolus.

Id-doża tal-infuzjoni għandha tinbeda immedjatament wara li tingħata d-doża bolus, sabiex taċċerta li jasal il-bolus għand il-pazjent qabel il-proċedura, u li jkompli mingħajr interruzzjoni matul il-proċedura kollha. Is-sigurta' u l-effikaċja tad-doża bolus ta' bivalirudin mingħajr l-infuzjoni sussegwenti ma gietx evalwata u mhix rikmandata anke jekk tkun pjanata proċedura PCI qasira.

Żieda fil-hin attiv tal-koagulazzjoni (ACT) jista' jiġi użat bħala indikazzjoni li l-pazjent irċieva bivalirudin.

Insuffiċjenza tal-kliewi

Angiox huwa kontraindikata għall-pazjenti li għandhom insuffiċjenza severa tal-kliewi (GFR <30 ml/min) u anke f'pazjenti li huma dipendenti fuq id-dijalisi (ara s-sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'insuffiċjenza hafifa jew moderata tal-kliewi, id-doża ta' ACS (0.1 mg/kg bolus/0.25 mg/kg/h infuzjoni) ma għandhiex tigi aġġustata.

Pazjenti b'insuffiċjenza renali moderata (GFR 30-59 ml/min) li jkunu qed jagħmlu PCI (sew jekk qed jiġu ikkurati bi bivalirudin għal ACS jew le) għandhom jirċievu rata ta' infuzjoni aktar baxxa ta' 1.4 mg/kg/h. Id-doża tal-bolus m'għandhiex tinbidel mill-pożoloġija deskritta hawn fuq taht ACS jew PCI.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. (Għal informazzjoni shiha dwar il-pożoloġija ara sezzjoni 4.2 ta' SmPC).

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Soluzzjoni rikostitwita: Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8°C. Ahżen fi frigg (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friza.

Soluzzjoni dilwita: Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Tagħmlux fil-friza.