

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Angiox 250 mg pulber süste- või infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Viaal sisaldab 250 mg bivalirudiini.

Valmislahuse 1 ml sisaldab 50 mg bivalirudiini.

Lahjendatud valmislahuse 1 ml sisaldab 5 mg bivalirudiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber süste- või infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.

Valge või kollakasvalge lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Angiox'i tuleb manustada koos aspiriini ja klopidoogreeliga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Angiox'i tohib manustada üksnes arst, kellel on kogemus ägeda koronaarsündroomi ravis või koronaarse interventsiooni protseduuride läbiviimisel.

Annustamine

PKI-d, k.a esmast PKI-d saavad patsiendid

Angiox'i soovitatav annus PKI-d saavatel patsientidel on 0,75 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse boolussüstena, millele järgneb koheselt intravenoosne infusioon kiirusega 1,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis vähemasti protseduuri kestuse vältel. Infusiooni võib jätkata kuni 4 tundi PKI järel arstliku järelevalve all. Pärast 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis infusiooni lõpetamist võib kliinilise vajaduse korral jätkata vähendatud doosiga infusiooniga kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis 4 – 12 tunni vältel.

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

Ebastabiilse stenokardiaga/mitte-ST elevatsiooniga müükardi infarktiga (ES/NSTEMI)patsiendid
Angiox'i soovitatav algannus ÄKS-ga patsientidel on 0,1 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse boolussüstena, millele järgneb intravenoosne infusioon kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis. Arstide järelevalve alla jäävatel patsientidel võib infusiooni jätkata kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis kuni 72 tunni vältel pärast.

Kui patsiendil on näidustatud PKI, manustatakse enne protseduuri intravenoosse boolussüstena veel bivalirudiini 0,5 mg/kg kehakaalu kohta ning infusiooni kiirus tõstetakse 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis kogu protseduuri ajaks.

Pärast PKI protseduuri võib kliinilise vajaduse korral jätkata 4-12 tunni vältel infusiooni kiirusega 0,25 mg/kg kehakaalu kohta tunnis.

Kui patsiendil on näidustatud ilma kunstliku vereringeta südame pärgarterite šunteerimine, tuleb bivalirudiini intravenoosset (IV) infusiooni jätkata kuni operatsiooni alguseni. Vahetult enne operatsiooni manustatakse intravenoosse boolussüstena veel 0,5 mg/kg kehakaalu kohta ning jätkatakse intravenoosse infusiooniga annuses 1,75 mg/kg kehakaalu kohta tunnis kogu operatsiooni vältel.

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

Ainult Angiox'i boolusannuse manustamise ohutust ja efektiivsust ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud ja see pole soovitatav, seda isegi juhul, kui ette on näha lühiaegne PKI protseduur.

Bivalirudiini toime hindamiseks võib kasutada aktiveeritud koagulatsiooniaega (ACT).

Et vähendada madalate ACT väärtuste esinemisvõimalust, tuleb lahustatud ja lahjendatud valmislahust enne manustamist hoolikalt segada ning boolusannus manustada kiire intravenoosse süstena.

5 minutit pärast bivalirudiini boolussüstet on ACT väärtus keskmiselt 365 ± 100 sekundit. Kui 5 minuti möödudes ACT on alla 225 sekundi, tuleb teise boolussüstena manustada 0,3 mg/kg bivalirudiini.

Kui ACT väärtus on üle 225 sekundi, ei ole seda enam vaja monitoorida juhul, kui 1,75 mg/kg infusioonannus on õieti manustatud.

Arteriaalse kanüüli võib eemaldada 2 tundi pärast bivalirudiini infusiooni lõpetamist, ilma et oleks vaja edaspidi ACT väärtusi monitoorida.

Neerupuudulikkus

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

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

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

PKI ajal tuleb on neerupuudulikkusega patsientidel soovitatav jälgida hüübimisaega, nagu näiteks ACT-d.

ACT väärtust tuleb kontrollida 5 minutit pärast boolusannuse manustamist. Kui ACT väärtus on alla 225 sekundi, tuleb manustada teine 0,3 mg/kg boolusannus ja ACT väärtust 5 minutit pärast teise boolusannuse manustamist uuesti kontrollida.

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Farmakokineetilistest uuringutest on ilmnenu, et bivalirudiini metaboliseerumine maksas on tagasihoidlik, seetõttu ei ole bivalirudiini ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega haigetel spetsiaalselt uuritud.

Eakad patsiendid

Vanusest tingitud neerufunktsiooni vähenemise tõttu tuleks eakate patsientide puhul ettevaatlik olla.

Lapspatsiendid

Angiox'i kasutamiseks alla 18-aastastel lastel puudub näidustus.

Kasutamine koos teiste antikoagulantsete ravimitega

Esmast PKI-d saavate STEMI patsientide puhul peaks standardne hospitaliseerimiselne täiendav teraapia sisaldama klopidooreeli ja võib sisaldada fraktsioneerimata hepariini varajast manustamist (vt lõik 5.1).

Angiox'i manustamist võib alustada 30 minutit pärast fraktsioneerimata hepariini intravenoosse manustamise lõpetamist või 8 tundi pärast madalmolekulaarse hepariini subkutaanse manustamise lõpetamist.

Angiox'i võib kasutada samaaegselt koos GPIIb/IIIa inhibiitoriga. Täiendav informatsioon bivalirudiini kasutamise kohta koos või ilma GPIIb/IIIa inhibiitori(ga)ta on toodud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Angiox on mõeldud intravenoosseks (IV) kasutamiseks.

Angiox tuleb esmalt lahustada, saamaks 50 mg/ml bivalirudiini lahuse. Seejärel tuleb lahustatud aine lahjendada 50 ml-s, saamaks 5 mg/ml bivalirudiini lahuse.

Lahustatud ja lahjendatud valmislahust tuleb enne manustamist hoolikalt segada.

Manustamisviisi puudutavate põhjalike juhiste saamiseks vt lõik 6.6.

Angioxi manustatakse kehakaalul põhineva režiimi järgi, mis hõlmab esialgset boolust (kiire IV süst) ja IV infusiooni.

4.3 Vastunäidustused

Angiox on vastunäidustatud:

- teadaoleva ülitundlikkuse korral toimeaine või ravimi mistahes abiaine suhtes, või hirudiinide suhtes;
- patsientidel, kellel on aktiivne verejooks või verejooksu oht hemostaasi häirete ja/või pöördumatute hüübivushäirete tõttu;
- raske ravimata hüpertensiooniga patsientidel
- alaaegeda bakteriaalse endokardiidiga patsientidel
- raske neerupuudulikkusega (glomerulaarfiltratsioon <30 ml/min) ja dialüüsravi vajavatel patsientidel.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Angiox ei ole mõeldud intramuskulaarseks kasutamiseks. Ravimit ei tohi intramuskulaarselt manustada.

Verejooks

Ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida verejooksu sümptomite ja nähtude suhtes, eriti kui bivalirudiini kombineeritakse mõne muu antikoagulandiga (vt lõik 4.5). Ehkki enamikul juhtudest tekib bivalirudiini manustamisega seonduv verejooks perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuride korral arteripunktsiooni kohas, võib verejooks ravi ajal tekkida mistahes piirkonnas. Ebaselge põhjusega hematokriti väätuse, hemoglobiinisisalduse või vererõhu langus võib viidata verejooksule. Verejooksu tekkel või selle kahtluse korral tuleb bivalirudiini manustamine katkestada.

Antidooti bivalirudiinile ei ole teada, ent ravimi toime möödub kiiresti ($T_{1/2}$ on 35...40 minutit).

Trombotsüütide inhibiitorite või antikoagulantide samaaegne manustamine

Antikoagulantide kombineerimine suurendab verejooksude riski (vt lõik 4.5). Kui bivalirudiini kombineeritakse trombotsüütide inhibiitori või antikoagulandiga, tuleb hemostaasi kliinilisi ja bioloogilisi parameetreid regulaarselt kontrollida.

Varfariini ja bivalirudiini samaaegselt kasutataval patsientidel tuleb kaaluda INR-i (International Normalised Ratio) jälgimist, veendumaks et INR pärast bivalirudiinravi lõpetamist ravieelsele tasemele naaseb.

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes täheldati aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$) allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Seetõttu tuleb kasutusele võtta vastavad meetmed, et neid vajadusel adekvaatselt ravida. Patsiente tuleb informeerida ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest, nagu näiteks nahalööve, generaliseerunud urtikaaria, survetunne rinnus, õhupuudustunne, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb rakendada tänapäeva meditsiinilistele standarditele vastavat šokiravi. Registreerimisjärgselt on väga harva ($\leq 1/10\ 000$) esinenud anafülaksiat, sealhulgas letaalse lõppega anafülaktilist šokki (vt lõik 4.8).

Manustamise järgselt tekkivaid bivalirudiini antikehi on täheldatud harva ja need ei ole olnud seotud kliiniliselt sedastavate allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonidega. Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes on varasemalt saanud lepirudiini ja kellel on tekkinud lepirudiini antikehad.

Äge stendi tromboos

STEMI-ga patsientidel, kel teostati primaarne PKI ja tehti sihtveresoone revaskulariseerimine (TVR) (vt lõigud 4.8 ja 5.1), on täheldatud ägedat stendi tromboosi (<24 hours). Need patsiendid peaksid vähemalt 24 tunniks jääma meditsiiniastutusse, kus osatakse ravida isheemilisi komplikatsioone ning neid tuleks primaarse PKI järgselt hoolikalt jälgida müokardi isheemiaile viitavate nähtude ja sümptomite suhtes.

Brahhüteraapia

Gamma-brahhüteraapia protseduuride korral on Angiox'i kasutamisel täheldatud protseduuri ajal trombi teket.

Beeta-brahhüteraapia protseduuride ajal tuleb Angiox'i kasutada ettevaatlikult.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeuuritud on läbi viidud trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega, sealhulgas atsetüülsalitsüülhappe, tiklopidiini, klopidrogeeli, abtsiksimabi, eptifibatiidi ja tirofibaaniga. Antud uuringutest ei ole ilmnud farmakodünaamilisi koostoimeid bivalirudiini ja ülalnimetatud ravimite vahel.

Arvestades ravimite toimemehhanismi, võib eeldada, et bivalirudiini kasutamine koos vere hüübivust vähendavate ravimitega (hepariin, varfariin, trombolüütikumid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid) suurendab verejooksu tekkeriski.

Juhul, kui bivalirudiini kasutatakse samaaegselt koos trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite või antikoagulantidega, tuleb regulaarselt jälgida vere hüübivuse kliinilisi ja bioloogilisi parameetreid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Bivalirudiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad või on väga vähe andmeid. Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Angiox'i ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi bivalirudiiniga.

Rinnaga toitmine

On teadmata, kas bivalirudiin eritub inimese rinnapiima. Angiox'i kasutamisse rinnaga toitvatel emadel tuleb suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõikides kliinilistes uuringutes koguti andmeid verejooksu kohta eraldi andmetest ravimi kõrvaltoimete kohta ning nende kokkuvõtte on esitatud Tabelis 8 koos iga uuringu raames kasutatud verejooksu definitsioonidega.

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

Järgmised andmed kõrvaltoimete kohta põhinevad bivalirudiini kliinilisel uuringul, mis viidi läbi esmast PKI-d saavatel STEMI-ga patsientidel. 1800 patsienti valiti juhuslikul meetodil ainult bivalirudiini gruppi ja 1802 valiti juhuslikul meetodil hepariini + GP IIB/IIIA inhibiitori gruppi. Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini hepariini + GP IIB/IIIA grupis kui bivalirudiini saanud grupis.

Kokku 55,1% bivalirudiini saanud patsientidest koges vähemalt ühte kõrvaltoimet ja 8,7% koges ravimi kõrvaltoimet. Bivalirudiini ravimi kõrvaltoimed on loetletud organisüsteemi klassis Tabelis 1. Stendi tromboosi esines esimese 24 tunni jooksul 1,5%-l bivalirudiini saanud patsientidest võrrelduna 0,3%-ga fraktsioneerimata hepariini + GP IIB/IIIA inhibiitorit (p=0,0002) saanud patsientidega. Esines kaks surmajuhtu pärast ägedat stendi tromboosi, 1 mõlemas uuringuharus. Stendi tromboosi esinemisjuhtusid oli vahemikus 24 tundi kuni 30 päeva 1,2%-l bivalirudiini saanud patsientide hulgas võrrelduna 1,9%-ga fraktsioneerimata hepariini + GP IIB/IIIA inhibiitorit (p=0,1553) saanud patsientidega. Kokku esines 17 surmajuhtu pärast subakuutset stendi tromboosi, 3 bivalirudiini harus ja 14 fraktsioneerimata hepariini + GP IIB/IIIA harus. Statistiliselt olulisi erinevusi stendi tromboosi näitajate osas uuringuharude vahel vahemikus 30 päeva (p=0,3257) ja 1 aasta (p=0,7754) ei esinenud.

Trombotsüüdid, verejooks ja hüübivus

HORIZONS uuringus ilmsid nii olulised kui väikesed verejooksud sageli ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$). Olulisi ja väikesed verejooksu esines tunduvalt vähem neil patsientidel, kes said bivalirudiini võrrelduna nende patsientidega, kes said hepariini + GP IIb/IIIa inhibiitorit. Oluliste verejooksude juhtumid on esitatud Tabelis 8. Olulised verejooksud esinesid kõige sagedamini kanüüli sisestuskohas. Kõige sagedasem oli heamtoom < 5 cm raadiuses punktsioonikohast.

HORIZONS-uuringus täheldati trombotsütopeeniat 26 (1,6%) bivalirudiini saanud patsiendil ja 67 (3,9%) patsiendil, kes said hepariini + GP IIb/IIIa inhibiitorit. Kõik need bivalirudiini saanud patsiendid said lisaks aspiriini, kõik peale 1 said klopidoogreeli ja 15 said ka GP IIb/IIIa inhibiitorit.

Tabel 1. HORIZONS uuring; ravimi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$)	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia, trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon ja šokk, sealhulgas teated surmajuhtudest	
Närvisüsteemi häired		Intrakraniaalne verejooks	Peavalu
Südame häired		Stenokardia, südame pärgarteri tromboos	
Vaskulaarsed häired	Oluline verejooks mistahes kohas, sh teated surmajuhtudest, vähene verejooks	Hematoom, hüpotensioon	Vaskulaarne pseudoaneurüsm
Seedetrakti häired		Retroperitoneaalne verejooks, hematomees, iiveldus, seedetrakti verejooks, meelea, oksendamine	Ösofageaalne verejooks, peritoneaalne verejooks, retroperitoneaalne hematoom, oksendamine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hemoptoe, epistaks, kopsude verejooks	
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Ekhümoos		Lööve
Lihaskoe ja sidekoekahjustused			Valu kubemes
Vigastused, mürgistused ja	Südame stendi tromboos, sh	Reperfusioonivigastus (tagasivool puudub)	

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$)	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$
protseduurilised komplikatsioonid	teated surmajuhtudest, veresoone punktsioonikohad a hematoom, veresoone punktsioonikohad a verejooks	või on aeglane), Kontusioon	
Neeru- ja kuseteede häired		Hematuuria	

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

Alljärgnevad andmed kõrvaltoimete kohta pärinevad bivalirudiiniga läbi viidud kliinilisest uuringust 13819 ägeda koronaarsündroomiga patsiendil, kellest 4612 said randomiseeritult ainult bivalirudiini, 4604 bivalirudiini koos GP IIb/IIIa inhibiitoriga ja 4603 kas fraktsioneerimata hepariini või enoksapariini koos GP IIb/IIIa inhibiitoriga. Nii bivalirudiini grupis kui ka hepariini saanud patsientide võrdlusgrupis täheldati naistel ja üle 65-aastastel patsientidel kõrvaltoimeid sagedamini kui meestel ja noorematel patsientidel.

Ligikaudu 23,3%-l bivalirudiini saanud patsientidest täheldati vähemalt ühte kõrvaltoimet ja 2,1%-l ravimiga seotud ebasoodne reaktsioon. Bivalirudiini kõrvaltoimed on esitatud Tabelis 2 organsüsteemi klasside kaupa.

Trombotsüüdid, verejooks ja hüübivus

ACUITY uuringus koguti andmeid verejooksude kohta eraldi muudest kõrvaltoimetest.

Oluline verejooks oli uuringus defineeritud kui üks alljärgnevaist: intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks, intraokulaarne verejooks, radioloogilist või kirurgilist sekkumist vajav sisenemiskoha verejooks, ≥ 5 cm diameetriga hematoom kanüüli sisseviimise kohas, hemoglobiinisisalduse langus üle 4 g/dl ilma kindlakstehtud verejooksu kohata, hemoglobiinisisalduse langus üle 3 g/dl kindlakstehtud verejooksu kohaga, uus operatsioon verejooksu peatamiseks või mistahes verekomponentidevereosakeste transfusioon. Vähemoluline verejooks oli defineeritud kui mistahes täheldatud verejooks, mis ei vastanud olulise verejooksu kriteeriumitele. Vähemolulist verejooksu täheldati uuringus väga sageli ($\geq 1/10$) ja olulist verejooksu sageli ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Olulise verejooksu esinemissagedused on toodud Tabelis 8 ITT populatsiooni kohta ja Tabelis 10 protokollijärgse populatsiooni kohta (klopidogreeli ja aspiriini saanud patsiendid). Ainult bivalirudiini saanud haigete grupis täheldati nii olulist kui ka vähemolulist verejooksu oluliselt harvemini kui hepariini+GP IIb/IIIa inhibiitorit ja bivalirudiini+GP IIb/IIIa inhibiitorit saanud haigete grupis. Sarnast verejooksu esinemissageduse vähenemist täheldati ka neil patsientidel, kes enne bivalirudiini olid saanud hepariini kasutamisel põhinevat ravi (N = 2078).

Olulist verejooksu täheldati kõige sagedamini arteriaalse kanüüli sisseviimise kohas. Teisteks harvemini esinenud verejooksu kohtadeks, mille esinemissagedus oli üle 0,1% (aeg-ajalt), olid „muud” punktsioonikohad ning retroperitoneaalne, gastrointestinaalne, kõrva-, nina- või kurguveerejooks.

ACUITY uuringus täheldati trombotsütopeeniat 10-l bivalirudiiniga ravitud patsiendil (0,1%). Enamus neist haigetest sai samaaegselt veel atsetüülsalitsüülhapet ja klopidogreeli, 6 patsienti 10-st said veel lisaks GP IIb/IIIa inhibiitorit. Mitte ükski neist haigetest ei surnud.

Tabel 2. ACUITY uuring: kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/10, < 1/100)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000, ≤ 1/100)	Harv (> 1/10 000, ≤ 1/1000)
Vere ja lümfisüsteemi häired			INR väärtuse suurenemine, trombotsütopeenid, aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon ja šokk, sealhulgas teatud surmajuhtudest	
Närvisüsteemi häired			Peavalu	Intrakraniaalne verejooks
Kõrva ja labürindi kahjustused				Kõrva verejooks
Südame häired				Bradükardia, perikardiaalne verejooks
Vaskulaarsed häired	Vähemoluline verejooks mistahes kohas	Oluline verejooks mistahes kohas, sealhulgas teatud surmajuhtudest, tromboos, sealhulgas teatud surmajuhtudest	Hüpotensioon,	Vaskulaarne pseudoaneurüsm
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Epistaks	Neelu verejooks, hemooptoe
Seedetrakti häired			Seedetrakti verejooks, igeme verejooks, iiveldus, retroperitoneaalne verejooks, meleena, oksendamine	Hematemees
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Verevalum		Nõgestõbi, lööve,
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Valu rindkeres, seljavalu, valu kubemes	
Neeru- ja kuseteede häired			Hematuuria	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Veresoone punktsioonikoha verejooks, veresoone punktsioonikoha hematoom < 5 cm		Veresoone punktsioonikoha hematoom > 5 cm	Reaktsioonid süstekohas

REPLACE-2 uuring (PKI-d saanud patsiendid)

Alljärgnevad andmed kõrvaltoimete kohta pärinevad bivalirudiiniga läbi viidud kliinilisest uuringust 6000-l perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuriga patsiendil, kellest pooled said raviks bivalirudiini (REPLACE-2). Nii bivalirudiini grupis kui ka hepariini saanud võrdlusgrupis täheldati naistel ja üle 65-aastastel patsientidel kõrvaltoimeid sagedamini kui meestel ja noorematel patsientidel.

Ligikaudu 30%-l bivalirudiini saanud patsientidest täheldati vähemalt ühte ebasoodsat toimet ja 3%-l ravimiga seotud kõrvaltoimet. Bivalirudiini kõrvaltoimed on esitatud Tabelis 3 organsüsteemide kaupa.

Trombotsüüdid, verejooks ja hüübivus

REPLACE-2 uuringus koguti andmeid verejooksude kohta eraldi muudest kõrvaltoimetest. Ravikavatsuslike uuringute populatsioonide olulise verejooksu esinemissagedused on toodud Tabelis 8.

Oluline verejooks oli uuringus defineeritud kui üks alljärgnevaist: intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks, verekaotus, mis nõudis vähemalt kahe ühiku täisvere või erütrotsüütide massi transfusiooni, või verejooks, mis tõi endaga kaasa vere hemoglobiinisisalduse languse enam kui 3 g/dl, või vere hemoglobiinisisaldus langus üle 4 g/dl (või hematokriti väärtuse langus 12% võrra) ilma kindlakstehtud verejooksu kohata. Vähemoluline verejooks oli defineeritud kui mistahes täheldatud verejooks, mis ei vastanud olulise verejooksu kriteeriumitele. Vähemolulist verejooksu täheldati uuringus väga sageli ($\geq 1/10$) ja olulist verejooksu sageli ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Bivalirudiini grupis täheldati nii vähemolulist kui ka olulist verejooksu oluliselt harvemini kui hepariini+GP IIb/IIIa inhibiitorit saanute võrdlusgrupis. Olulist verejooksu täheldati kõige sagedamini arteriaalse kanüüli sisseviimise kohas. Teisteks harvemini esinenud verejooksu kohtadeks, mille esinemissagedus oli üle 0,1% (aeg-ajalt), olid “muud” punktsioonikohad ning retroperitoneaalne, gastrointestinaalne, kõrva-, nina- või kurguveřejooks.

REPLACE-2 uuringu käigus ilmnes 20-l (0,7%) bivalirudiini saanud patsiendil trombotsütopeenia. Enamik neist patsientidest said lisaks aspiriini ja klopidoogreeli ning 10 patsienti 20-st said ka GP IIb/IIIa inhibiitorit. Suremus nende patsientide hulgas oli null.

Tabel 3. REPLACE-2 uuring: kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/10, < 1/100)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000, ≤ 1/100)	Harv (> 1/10 000, ≤ 1/1000)
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia, aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon ja šokk, sealhulgas teated surmajuhtudest	
Närvisüsteemi häired			Peavalu	Intrakraniaalne verejooks
Kõrva ja labürindi kahjustused				Kõrva verejooks
Südame häired			Stenokardia, perikardiaalne verejooks ventrikulaarne tahhükardia, bradükardia	
Vaskulaarsed häired	Vähemoluline verejooks mistahes kohas	Oluline verejooks mistahes kohas sealhulgas teated surmajuhtudest, tromboos, sealhulgas teated surmajuhtudest	Hüpotensioon, vaskulaarne häire, vaskulaarne anomaalia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Epistaks, neelu verejooks, düspnoe, hemoptoe	
Seedetrakti häired			Iiveldus, igeme verejooks, retroperitoneaalne verejooks, seedetrakti verejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve, nõgestõbi	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Seljavalu	
Neeru- ja kuseteede häired			Hematuuria	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Verejooks kanüüli sisseviimise kohast, valu süstekohas, valu rinnus, verejooks süstekohast	

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on teatatud üleannustamise juhtudest, mille korral on manustatud kuni kümnekordne soovitatav annus. Ühekordse boolusannusena on bivalirudiini manustatud kuni 7,5 mg/kg kehakaalu kohta. Mõnel üleannustamise juhul on täheldatud verejooksu.

Üleannustamise korral tuleb bivalirudiini manustamine koheselt katkestada ja patsienti verejooksu nähtude suhtes hoolikalt jälgida.

Olulise verejooksu korral tuleb bivalirudiini manustamine koheselt katkestada. Antidooti bivalirudiinile ei ole teada. Bivalirudiin on dialüüsiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Otsene trombiini inhibiitor; ATC kood: B01AE06.

Angiox sisaldab otsest ja spetsiifilist trombiini inhibiitorit bivalirudiini, mis seondub nii vedelas faasis oleva kui ka hüübega seotud trombiini katalüütilise seondumiskohaga kui ka anioone siduva välisseondumiskohaga.

Trombiin etendab trombide moodustumise protsessis keskset osa, lõhustades fibrinogeeni fibrini monomeerideks ning aktiveerides hüübimisfaktoreid XIII ja XIIIa, mille tulemusel tekib fibriniist kovalentsidemetega seotud võrgustik, mis stabiliseerib trombi. Trombiin aktiveerib ka hüübimisfaktoreid V ja VIII, suurendades edasist trombiini moodustumist ning aktiveerib trombotsüüte, stimuleerides trombotsüütide agregatsiooni ja graanulite vabanemist trombotsüütidest. Bivalirudiin inhibeerib kõiki eelpoolnimetatud trombiini toimeid.

Bivalirudiini seondumine trombiiniga ja seega ka bivalirudiini toime on pöörduv, sest trombiin lõhustab aeglaselt bivalirudiini Arg₃-Pro₄ sidet, mistõttu trombiini aktiivsentrите funktsioon taastub. Seega toimib bivalirudiin algselt kui trombiini täielik mittekonkureeriv inhibiitor, ent muutub aja jooksul konkureerivaks inhibiitoriks, võimaldades algselt inhibeeritud trombiini molekulidel vajadusel reageerida teiste hüübimissubstraatide toimele või hüübimise protsessile.

In vitro uuringud on näidanud, et bivalirudiin inhibeerib nii lahustunud (vaba) kui ka hüübega seotud trombiini. Bivalirudiin säilitab oma aktiivsuse ja ei neutraliseeru trombotsüütide vabanemisreaktsiooni produktide toimele.

In vitro uuringud on samuti näidanud, et bivalirudiin pikendab normaalses inimese vereplasmas kontsentratsioonist sõltuvalt aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT), trombiini aega (TT) ja protrombiini aega (PT), ja et bivalirudiin ei kutsu esile trombotsüütide agregatsiooni vastusena patsientide seerumi manustamisele, kellel on esinenud hepariini poolt põhjustatud trombotsütopeenia/tromboosi sündroom (HIT/HITTS).

Tervetel vabatahtlikel ja patsientidel on bivalirudiinil leitud annusest ja kontsentratsioonist sõltuv antikoagulantne toime, mida tõestavad ACT, aPTT, PT, INR ja TT pikenemine. Bivalirudiini intravenoossel manustamisel ilmneb mõõdetav antikoagulantne toime juba minutite jooksul.

Kliinilistes uuringutes on leitud, et perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuride korral tagab bivalirudiin piisava hüübimisvastase toime.

Bivalirudiini farmakodünaamiliste toimete hindamiseks võib kasutada hüübivusnäitajate, sealhulgas ACT määramist. ACT ja manustatud bivalirudiini annuse ning bivalirudiini plasmakontsentratsiooni

vahel on positiivne korrelatsioon. 366 patsiendil läbi viidud uuringu andmetel võib öelda, et samaaegne ravi GP IIb/IIIa inhibiitoriga ei mõjuta ACT väärtusi.

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

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

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

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

HORIZONS 30-päevase uuringu analüüsid ja tulemused (ravikavatsusliku) üldpopulatsiooni kohta on esitatud Tabelis 4. 1-aastase uuringu tulemused olid kooskõlas 30-päevase uuringu tulemustega.

HORIZONS-uuringu verejooksu definitsioonid ja tulemused on esitatud Tabelis 8.

Tabel 4. HORIZONS 30-päevase uuringu tulemused (ravikavatsuslikus populatsioonis)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelites 5 ja 6 on kokku võetud ACUITY uuringu 30. päeva ja 1-aasta järelkontrolli tulemused uuringu üldpopulatsioonis (ravikavatsuslikus populatsioonis) ja nendel patsientidel, kes said uuringu protokolliga kohaselt aspiriini ja klopidooreeli (enne angiograafiat või enne PKI-d).

Tabel 5. ACUITY uuring: 30. päeva ja 1-aasta kombineeritud isheemia tulemusnäitaja ja selle komponentide riski erinevused uuringu üldpopulatsioonis (ravikavatsuslik populatsioonis).

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

Tabel 6. ACUITY uuring: 30. päeva ja 1-aasta kombineeritud isheemia tulemusnäitaja ja selle komponentide riski erinevused patsientidel, kes said uuringu protokolliga aspiriini ja klopidoogreeli*.

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

*Klopidoogreeli manustati enne angiograafiat või enne PKI-d.

Tabelis 8 on toodud verejooksude esinemissagedus kuni 30. päevani vastavalt ACUITY ja TIMI raskusastmete klassifikatsioonile uuringu ravikavatsuslikus populatsioonis. Tabelis 9 on toodud verejooksude esinemissagedus kuni 30. päevani vastavalt ACUITY ja TIMI raskusastmete klassifikatsioonile uuringu protokolliga kohases populatsioonis. Bivalirudiini paremust võrreldes fraktsioneerimata hepariini/ensoksapariini + GPIIb/IIIa inhibiitoriga verejooksu episoodide esinemissageduse vähendamisel täheldati uuringus ainult bivalirudiini monoterapia harus.

REPLACE-2 uuring (PKI-d saanud patsiendid)

Enam kui 6000 perkutaanse koronaarse interventsiooni protseduuriga patsienti hõlmava randomiseeritud, topeltpimedas uuringu (REPLACE-2) 30 protseduurijärgse päeva tulemused, mis põhinevad kombineeritud nelik- ja kolmik tulemusnäitajal, on esitatud Tabelis 7. REPLACE-2 uuringu verejooksu definitsioonid ja tulemused on esitatud Tabelis 8.

TABEL 7. REPLACE-2 uuringu tulemused: 30 päeva tulemusnäitajad (ravikavatsuslik ja protokollijärgne populatsioon)

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

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

Tabel 8. Olulise verejooksu määrad bivalirudiini kliiniliste uuringute 30 päeva tulemusnäitajate hulgas ravikavatsuslikes populatsioonides

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

¹Enoksapariini kasutati võrdlemiseks ainult ACUITY uuringus.

Tabel 9. ACUITY uuring; kuni 30. päevani aset leidnud veritsusjuhtumid protokollijärgselt* klopidogreeli ja aspiriini saanud patsientide populatsioonis

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

*klopidogreeli manustati enne angiograafiat või enne PKI-d

Verejooksu definitsioonid

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

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

Ka HORIZONS uuringus oli oluline verejooks defineeritud ACUITY skaala alusel. TIMI oluline verejooks oli defineeritud kui intrakraniaalne verejooks või hemoglobiinisalduse langus ≥ 5 g/dl. Hepariini poolt põhjustatud trombotsütoopenia (HIT) ja hepariini poolt põhjustatud trombotsütoopenia-tromboosi sündroom (HIT/HITTS): väikese arvu HIT/HITTS sündroomiga patsientidel läbi viidud kliinilistest uuringutest on saadud vähe andmeid Angiox'i kasutamise kohta nimetatud patsientidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

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

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

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

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

Neerupuudulikkus: Bivalirudiini süsteemne kliirens väheneb koos glomerulaarfiltratsiooni langusega. Normaalse neerufunktsiooniga ja kerge neerupuudulikkusega patsientidel on bivalirudiini kliirens sarnane. Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidel on kliirens vähenenud umbes 20% võrra ja dialüüsravi vajavatel patsientidel umbes 80% võrra (vt Tabel 10).

Tabel 10. Bivalirudiini farmakokineetilised parameetrid normaalse neerufunktsiooniga ja neerupuudulikkusega patsientidel

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

Neerupuudulikkusega haigetel tuleb Angiox'i manustamise ajal jälgida vere hüübivusnäitajaid, nagu näiteks ACT.

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

Sugu: Bivalirudiini farmakokineetikas ei ole leitud soolisi erinevusi.

Kaal: Bivalirudiini annus kohandatakse vastavalt kehakaalule (mg/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumhüdroksiidi lahus (pH stabiliseerimiseks).

6.2 Sobimatus

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

Järgmisel kuuel ravimil on bivalirudiiniga doosist ja kontsentratsioonist sõltuv sobimatus. Tabelis 11 on kokkuvõtte nende ainete sobivatest ja mittesobivatest kontsentratsioonidest bivalirudiini kasutamisel toatemperatuuril (23 °C). Bivalirudiiniga sobimatud meditsiinitooted kontsentratsioonides, mis ületavad sobivaid kontsentratsioone, on: dobutamiin-hüdrokloriid, famotidiin, haloperidoollaktaat, labetalool-hüdrokloriid, lorasepaam ja prometasiin-hüdrokloriid.

Tabel 11. Bivalirudiiniga sobimatud doosi-kontsentratsiooni sobimatuslega ravimid.

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

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Valmislahus: säilitamisel temperatuuril 2–8 °C on valmislahus keemilis-füüsikaliselt stabiilne 24 tunni vältel.

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

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Lüofiliseeritud pulber: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valmislahus: Hoida külmkapis (2–8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Lahjendatud valmislahus: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Angiox on saadaval 2 ja 10 viaalises pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks ja käsitsemiseks

Kasutamisyjuhend valmistamiseks:

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

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

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

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

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb kohalike seaduste kohaselt hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/289/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

20.09.2004/20.09.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11/2009

Detailne info selle toote kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu>.

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, SAKSAMAA

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD

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

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Ei ole kohaldatav.

• MUUD TINGIMUSED

Riskiohjamisplaan

Müügiloa hoidja kohustub ellu viima ravimiohutusjärelvalvealased tegevused, mida on kirjeldatud ravimiohutusjärelvalveplaanis ja kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskiohjamisplaani versioonis 8 ning kõigis CHMP poolt heaks kiidetud riskiohjamisplaani täiendustes.

Vastavalt CHMP juhtnõoidele inimesel kasutatavate ravimite riskiohjamissüsteemide kohta tuleb kaasajastatud riskiohjamisplaan esitada koos järgmise perioodilise ohutusaruandega (POA).

Lisaks sellele tuleb kaasajastatud riskiohjamisplaan esitada järgmistel juhtudel:

- kui saadakse uusi andmeid, mis võivad mõjutada praegust ohutusspetsifikatsiooni, ravimiohutusjärelvalveplaani või riski minimeerimisega seotud tegevusi;
- 60 päeva jooksul pärast olulist ravimiohutuse (ravimiohutusjärelvalve või riski minimeerimise) alase tegevuse tähtaega;
- Euroopa Liidu raviameti (EMA) nõudel.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (2 viaaline pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Angiox 250 mg pulber süste- või infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks
Bivalirudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 250 mg bivalirudiini.
Valmislahuse 1 ml sisaldab 50 mg bivalirudiini.
Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml 5 mg bivalirudiini.

3. ABIAINED

Mannitool, 2% naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süste- või infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Lüofiliseeritud pulber: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valmislahus: Hoida külmkapis (2–8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Lahjendatud valmislahus: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/289/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjus Braille' kirja (punkt kirja) mittelisamiseks on aktsepteeritav.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (10 viaaline pakend)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Angiox 250 mg pulber süste- või infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks
Bivalirudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Mannitool, 2% naatriumhüdroksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süste- või infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Lüofiliseeritud pulber: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Valmislahus: Hoida külmkapis (2–8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Lahjendatud valmislahus: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/289/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjus Braille' kirja (punkt kirja) mittelisamiseks on aktsepteeritav.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Angiox 250 mg pulber süste- või infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks
Bivalirudiin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Angiox 250 mg pulber süste- või infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks
Bivalirudiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Angiox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Angiox'i
3. Kuidas Angiox'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Angiox'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON ANGIOX JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

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

Angiox'i kasutatakse patsientidel:

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

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE KUI TEILE MANUSTATAKSE ANGIOX'I

Ärge kasutage Angiox'i

- kui te olete ülitundlik (allergiline) bivalirudiini või Angiox'i mõne koostisosa (vt lõik 6) või hirudiinide suhtes;
- kui teil on või on hiljuti olnud verejooks maost, soolestikust, põiest või teistest organitest, näiteks kui te olete märganud verd oma väljaheites või uriinis (välja arvatud menstruatsiooniverejooks);
- kui teil on tegemist vere hüübimishäirega (trombotsüütide väikese arvuga veres);
- kui teil on ravile raskesti alluv kõrge vererõhk;
- kui teil on südamekoe infektsioon;
- kui teil on tegemist raske neeruhaigusega või kui te vajate dialüüsravi.

Konsulteerige oma arstiga, kui te milleski kahtlete.

Olge Angiox'iga eriti ettevaatlik

- kui esineb verejooks (kui see juhtub, katkestatakse Angiox'i manustamine). Ravi ajal jälgib arst, kas teil esineb verejooksu.
- kui teid on varem ravitud Angiox'iga sarnaste ravimitega (nt lepirudiin).
- enne süstimise või infusiooni algust informeerib arst teid allergilise reaktsiooni nähtudest. See reaktsioon esineb siiski harva (esineb 1 kuni 10 ravitud patsiendil 10 000-st).

- juhul, kui teile teostatakse südant verega varustavate arterite kiiritusravi protseduur (beeta- või gammabrahühüteraapia)
- kui te olete laps (alla 18aastane), kuna see ravim pole teile sobiv.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Palun informeerige oma arsti:

- kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- kui te võtate verd vedeldavaid ravimeid (antikoagulandid, nt varfariin) või verehüübimisvastased ravimid (tromboosivastased ravimid);

sest nimetatud ravimid võivad suurendada verejooksu ohtu, kui neid kasutatakse samaaegselt koos Angiox'iga.

Rasedus ja rinnaga toitmine

Informeerige **koheselt** oma arsti:

- kui te olete rase või arvate et võite olla rase;
- kui te plaanite rasestuda;
- kui te toidate last rinnaga.

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

Rinnaga toitmise ajal otsustab teie arst kas kasutada Angiox'i või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid Angiox'i mõju kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole läbi viidud, ent teadaolevalt on selle ravimi toime lühiaegne. Angiox'i kasutatakse ainult haiglaravis. Seetõttu ei mõjuta Angiox ilmselt teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

3. KUIDAS ANGIOX'i KASUTADA

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

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

Annus sõltub teie kehakaalust ja Angiox'i kasutamise näidustusest.

Annus

Ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) patsientidel on soovitatav **algannus**:

- **0,1 mg/kg** kehakaalu kohta süstena, millele järgneb intravenoosne tilkinfusioon annusega **0,25 mg/kg** kehakaalu kohta tunnis

Kui te **pärast seda** vajate perkutaanse koronaarse interventsiooni (PKI) protseduuri, siis suurendatakse annus järgmiselt:

- **0,5 mg/kg** kehakaalu kohta süstena, millele järgneb intravenoosne tilkinfusioon annusega **1,75 mg/kg** kehakaalu kohta tunnis.

- Pärast seda protseduuri võidakse intravenooset infusiooni jätkata annusega **0,25 mg/kg** kehakaalu kohta tunnis.

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

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

- **0,75 mg/kg** kehakaalu kohta süstena, millele järgneb intravenoosne tilkinfusioon annusega **1,75 mg/kg** kehakaalu kohta tunnis. (Infusiooni võib jätkata kuni 4 tunni vältel).

Kergekujulise neerupuudulikkuse korral võidakse Angiox'i annust vähendada.

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

Kui teile manustatakse rohkem Angiox'i kui ette nähtud

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

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Angiox põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedusega, mis defineeritakse järgnevalt:

- väga sage: esineb 1 kuni 10 patsiendil 10-st
- sage: esineb 1 kuni 10 patsiendil 100-st
- aeg-ajalt: esineb 1 kuni 10 patsiendil 1000-st
- harv: esineb 1 kuni 10 patsiendil 10 000-st
- väga harv: esineb vähem kui 1 patsiendil 10 000-st
- teadmata: olemasolevate andmete põhjal ei saa sagedust arvutada.

Angiox'i kõrvaltoimed võivad vajada arstlikku sekkumist.

Kõige sagedasem ja olulisem Angiox'i kõrvaltoime on verejooks, mis võib leida aset mis tahes kehaosas. Verejooks võib olla tõsine ja **harvadel** juhtudel isegi surmav. Verejooks on tõenäolisem, kui Angiox'i kasutatakse koos muude antikoagulantide või antitrombootiliste ravimitega (vt lõiku 2 Kasutamine koos teiste ravimitega).

Kui teil tekib mõni allpoolnimetatud potentsiaalselt tõsine kõrvaltoime, siis:

- **haiglas olles informeerige sellest koheselt oma arsti või meditsiiniõde;**
- **pärast haiglast lahkumist pöörduge koheselt lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.**
- **Verejooks – väga sage** kõrvaltoime. Verejooksu tagajärjel võib tekkida aneemia (vere punaliblede vähesus) või hematoom (verevalum).
- **Allergilised reaktsioonid**, nagu näiteks nõgestõbi (nõgeslööve), sügelus üle kogu keha, survetunne rinnus. Need on **aeg-ajalt** esinevad reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või isegi fataalsed.
- **Tromboos** (verehüübed) on **tavaline** kõrvaltoime, mis võib põhjustada tõsiseid või fataalseid komplikatsioone nagu näiteks südameatakk.
- **Verejooks või verevalum** kanüüli sisseviimise kohas (PKI korral), mis võib olla valulik. Need on **tavalised** kõrvaltoimed.

Kui teil tekib mõni allpoolnimetatud potentsiaalselt vähemtõsine kõrvaltoime, siis:

- **haiglas olles informeerige sellest kohe oma arsti või meditsiiniõde;**
- **pärast haiglast lahkumist pöörduge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- ebatavaliselt **palju** verevalumeid (see võib olla tingitud trombotsüütide vähesusest veres, mistõttu veri ei hüübi nii nagu peaks);
- peavalu;
- vererõhu muutused;
- südame löögisageduse muutused;
- iiveldus ja/või oksendamine;
- valu seljas;
- valu rinnus;
- õhupuudustunne;
- lõõve.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

5. KUIDAS ANGIOX'i SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Angiox'i pärast kõlblikkusaega, mis märgitud sildil ja väliskarbil pärast „Kõlblik kuni“ . Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

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

Valmislahus: Hoida külmkapis (2–8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Lahjendatud valmislahus: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida sügavkülmas.

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

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

6. LISAINFO

Mida Angiox sisaldab:

- Toimeaine on bivalirudiin.
- Üks viaal sisaldab 250 mg bivalirudiini.
- Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 50 mg bivalirudiini
- Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal 5 mg bivalirudiini
- Abiained on mannitool ja naatriumhüdroksiid (pH stabiliseerimiseks).

Kuidas Angiox välja näeb ja pakendi sisu

Angiox on valge või kollakasvalge pulber klaasviaalis.

Angiox on saadaval 2 ja 10 viaalises pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

The Medicines Company UK Limited

115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
ÜHENDKUNINGRIIK

Tootja

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
SAKSAMAA

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

België/Belgique/Belgien

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: + 800 843 633 26
или +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
vagy +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: + 800 843 633 26
nebo +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Malta

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
jew +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Danmark

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Nederland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
of +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Deutschland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Norge

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-post: Qchs.mi@quintiles.com

Eesti

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
või +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Österreich

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Ελλάδα

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

España

Ferrer Farma, S.A.

Tel.: +34 93 600 37 00

France

The Medicines Company France SAS
Tél : + 800 843 633 26
ou + 33 1 47 55 30 70
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd
Sími : + 800 843 633 26
eða +41 61 564 1320
Netfang : Qchs.mi@quintiles.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd
Tel: + 800 843 633 26
o +41 61 564 1320
Email: Qchs.mi@quintiles.com

Κύπρος

The Medicines Company UK Ltd
Τηλ: + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tāl. + 800 843 633 26
vai +41 61 564 1320
E-pasts: Qchs.mi@quintiles.com

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd
Tel. Nr.: + 800 843 633 26
arba +41 61 564 1320
El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

Polska

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: + 800 843 633 26
lub +41 61 564 1320
Τηλ: +30 210 5281700
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Portugal

Ferrer Azevedos, S.A.

Tel.: +351 21 47 25 900

România

The Medicines Company UK Ltd
Tel: + 800 843 633 26
sau +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
ali +41 61 564 1320
E-pošta: Qchs.mi@quintiles.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
alebo +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. + 800 8436 3326
tai +41 61 564 1320
S-posti: Qchs.mi@quintiles.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd
Tfn : + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-post : Qchs.mi@quintiles.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Detailne info selle toote kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>.