

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angiox 250 mg, injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg bivalirudiinia.

1 ml valmista liuosta sisältää 50 mg bivalirudiinia.

1 ml laimennettua liuosta sisältää 5 mg bivalirudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai melkein valkoinen, kylmäkuivattu jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Angiox-valmistetta tulee antaa aspiriinin ja klopidogreelin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Angioplastiapotilaat (PCI), mukaan lukien primaarinen angioplastia

Suosittelu Angiox-annos angioplastiapotilaille on laskimobolus (0,75 mg/painokilo) ja heti sen jälkeen laskimonsisäinen infuusio nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti vähintään toimenpiteen keston ajan. Infuusiota voidaan jatkaa korkeintaan 4 tuntia angioplastian jälkeen kliinisen tilanteen mukaisesti. Nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti annetun infuusion jälkeen infuusiota voidaan jatkaa alennetulla infuusioannoksella 0,25 mg/painokilo/tunti 4–12 tunnin ajan kliinisen tarpeen mukaan.

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

Potilaat, joilla on epästabili angina pectoris / ST-nousuton sydäninfarkti (UA/NSTEMI)

Suosittelu Angiox-aloitusannos akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoitoon on laskimobolus (0,1 mg/painokilo) ja sen jälkeen infuusio nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti. Lääketieteellistä hoitoa

tarvitsevien potilaiden infuusiota voidaan jatkaa nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti korkeintaan 72 tunnin ajan.

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

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

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

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

Pelkän Angiox-boluksen antamisen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu eikä tällainen käyttö ole suositeltavaa, vaikka suunnitteilla olisi vain lyhyt angioplastiatoimenpide.

Bivalirudiinin vaikutusta voidaan arvioida tarkkailemalla aktivoitua hyytymisaikaa (ACT-aika).

Lyhyen ACT-ajan mahdollisuuden pienentämiseksi, tulee valmistettu ja laimennettu liuos sekoittaa perusteellisesti ennen annostelua ja bolusannos tulee antaa nopeana laskimonsisäisenä lyhytkestoisena injektiona.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Angioplastian aikana on suositeltavaa tarkkailla hyytymisaikaa, kuten esimerkiksi ACT-aikaa, jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa.

ACT-aika tulee tarkistaa 5 minuuttia boluksen antamisen jälkeen. Jos ACT-aika on alle 225 sekuntia, tulee antaa uusi bolus (0,3 mg/kg) ja ACT-aika tulee tarkistaa uudelleen 5 minuuttia toisen boluksen antamisen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkäs väestö

Varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla ikään liittyvän munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Lapsipotilaat

Angiox-valmistetta ei ole indisoitu käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla.

Käyttö muun antikoagulanttihoidon kanssa

Potilaille, joille tehdään primaarinen angioplastia ST-nousu-sydäninfarktin takia, tulee ennen sairaalaan saapumista antaa normaalikäytännön mukaisesti klopidogreelia sekä mahdollisesti aikaista hoitoa fraktioimattomalla hepariinilla (UFH) (ks. kohta 5.1).

Angiox-hoito voidaan aloittaa 30 minuuttia sen jälkeen, kun fraktioimattoman hepariinin anto laskimoon on lopetettu tai 8 tuntia sen jälkeen kun pienimolekyylisen hepariinin anto ihon alle on lopetettu.

Angiox-valmistetta voidaan käyttää yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajien kanssa. Ks. kohdasta 5.1 lisätietoa bivalirudiinin käytöstä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa tai ilman sitä.

Antotapa

Angiox on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

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

Valmistettu ja laimennettu tuote tulee sekoittaa perusteellisesti ennen annostelua.

Täydelliset annosteluohjeet, ks. kohta 6.6

Angiox annostellaan painoon perustuvana hoito-ohjelmana, joka koostuu aloitusboluksesta (nopea laskimonsisäinen injektio), jonka jälkeen annetaan laskimonsisäinen infuusio.

4.3 Vasta-aiheet

Angiox-valmistetta ei tule käyttää, jos

- potilaan tiedetään olevan yliherkkä bivalirudiinille tai jollekin valmisteen apuaineista tai hirudiineille
- potilaalla on aktiivista verenvuotoa tai suurentunut verenvuodon riski, joka johtuu hemostaasihäiriöistä ja/tai pysyvistä hyytymishäiriöistä
- potilas sairastaa vaikeaa kontrolloimatonta verenpainetautiä
- potilas sairastaa subakuuttia bakteerista endokardiittia
- potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai saa dialyysihoitoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Verenvuoto: Potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti hoidon aikana verenvuodon oireiden ja merkkien varalta varsinkin jos bivalirudiinin kanssa annetaan samanaikaisesti jotain toista

antikoagulanttia (ks. kohta 4.5). Vaikka bivalirudiinin käyttöön liittyvää verenvuotoa ilmenee angioplastiapotilaille useimmin pistoskohdassa, verenvuotoa voi ilmetä myös muualla hoidon aikana. Odottamaton hematokriitti- tai hemoglobiiniarvojen pieneneminen tai verenpaineen aleneminen saattaa olla merkki verenvuodosta. Hoito tulisi lopettaa, jos verenvuotoa havaitaan tai epäillään.

Bivalirudiinille ei ole tunnettua vastaläkettä mutta sen teho häviää nopeasti (puoliintumisaika 35–40 minuuttia).

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

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

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

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

Akuutti stentitromboosi: Akuuttia stentitromboosia (< 24 tuntia) on havaittu ST-nousu-sydäninfarktipotilaille, joille on tehty primaarinen angioplastia, ja sitä on hoidettu kohdesuonten revaskularisaatiolla (TVR) (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Primaarisen angioplastian jälkeen potilaita tulee pitää vähintään 24 tunnin ajan paikassa, jossa voidaan hoitaa iskeemisiä komplikaatioita, ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti sydänlihaksen iskemiaan sopivien oireiden varalta.

Brakyterapia: Toimenpiteen aikaista trombimuodostusta on havaittu Angiox-valmisteella tehtyjen gammabrazyterapiatoimenpiteiden aikana.

Angiox-valmistetta tulee käyttää varoen beetabrazyterapiatoimenpiteiden aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Joka tapauksessa, kun bivalirudiinia käytetään yhdessä trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden tai veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden kanssa, kliinisiä ja biologisia hemostaasin parametrejä tulisi seurata säännöllisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa verenvuototiedot kerättiin erillään lääkkeen haittavaikutuksista. Tiedot on esitetty tiivistettynä taulukossa 8 yhdessä kussakin tutkimuksessa käytettyjen verenvuodon määritelmien kanssa.

HORIZONS-tutkimus (ST-nousu-sydäninfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

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

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

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

HORIZONS-tutkimuksessa sekä merkittävää että vähäistä verenvuotoa esiintyi yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Merkittävien ja vähäisten verenvuotojen esiintyvyys oli huomattavasti pienempi bivalirudiinia saavilla potilailla kuin fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini Iib/IIIa -reseptorin salpaajaa saavilla potilailla. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys on esitetty taulukossa 8. Merkittävää verenvuotoa esiintyi useimmiten katetrin pistokohdassa. Tavallisin verenvuototapahtuma oli alle 5 senttimetrin hematooma pistokohdassa.

HORIZONS-tutkimuksessa trombosytopeniaa raportoitiin 26:lla (1,6 %) bivalirudiinia saavista

potilaista ja 67:llä (3,9 %) fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavista potilaista. Bivalirudiinia saaneista potilaista, joilla todettiin trombosytopenia, kaikki saivat myös aspiriinia, kaikki yhtä potilasta lukuun ottamatta saivat klopidogreelia ja 15 sai lisäksi glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa.

Taulukko 1. HORIZONS-tutkimus; lääkkeiden haittavaikutukset

Elinluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$)
Veri ja imukudos		Anemia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, ml. anafylaktinen reaktio ja sokki, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	
Hermosto		Kallonsisäinen verenvuoto	Päänsärky
Sydän		Angina pectoris, koronaaritromboosi	
Verisuonisto	Merkittävä verenvuoto missä tahansa, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista, vähäinen verenvuoto	Hematooma, hypotensio	Vaskulaarinen pseudoaneurysma
Ruoansulatuselimistö		Vatsakalvontakainen verenvuoto, hematemeesi, mahasuolikanavan verenvuoto, meleena, pahoinvointi	Ruokatorven verenvuoto, vatsakalvon verenvuoto, vatsakalvontakainen hematooma, oksentelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hemoptyyysi, epistaksis, keuhkoverenvuoto	
Iho ja ihonalainen kudos	Ekkymoosi		Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivuskipu
Vammat ja myrkytykset	Sepelvaltimon stenttitromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista, verenpurkauma pistokohdan verisuonessa, verenvuoto pistokohdan verisuonessa	Reperfuusiovaurio (puuttuva tai hidas takaisinvirtaus), kontuusio	
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria	

ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epävakaa angina pectoris / ST-nousuton sydäninfarkti (UA/NSTEMI))

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

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

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

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

ACUITY-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joksikin seuraavista: kallonsisäinen, vatsakalvontakainen, silmänsisäinen tai infuusiopaikan verenvuoto, jonka hoitamiseen tarvittiin radiologista tai kirurgista toimenpidettä, läpimitaltaan ≥ 5 cm:n verenpurkauma pistoskohdassa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 4 g/dl ilman ilmeistä vuotokohtaa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 3 g/dl, kun vuotokohta on tiedossa, uusintaoperaatio verenvuodon takia, tai minkä tahansa verensiirtotuotteen käyttö.

Vähäiseksi verenvuodoksi määriteltiin sellainen havaittu verenvuoto, joka ei täyttänyt merkittävän verenvuodon kriteerejä. Vähäistä verenvuotoa ilmeni hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja merkittävä verenvuotoa ilmeni yleisesti ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Merkittävän verenvuodon arvot on esitetty taulukossa 8 ITT-potilasjoukolla (intention to treat) ja taulukossa 10 PPT-potilasjoukolla (per protocol) (klopidogreelia ja aspiriinia saavat potilaat). Sekä merkittävää että vähäistä verenvuotoa ilmeni merkitsevästi harvemmin pelkkää bivalirudiinia saaneessa ryhmässä kuin hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia sekä bivalirudiinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia käyttäneissä ryhmissä. Samanlaista verenvuotojen vähenemistä havaittiin potilailla, jotka saivat aiemmin hepariinihoitoa mutta siirtyivät samaan bivalirudiinia (N = 2 078).

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

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

Taulukko 2. ACUITY-tutkimus, haittavaikutustiedot.

Elinluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$)
Veri ja imukudos			INR-arvon suureneminen, trombosytopenia, anemia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ml. anafylaktinen reaktio ja sokki, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	
Hermosto			Päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto
Kuulo ja tasapainoelin				Korvan verenvuoto
Sydän				Bradykardia, perikardiaalinen verenvuoto
Verisuonisto	Vähäinen verenvuoto missä tahansa	Merkittävä verenvuoto missä tahansa, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista, tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	Hypotensio	Vaskulaarinen pseudoaneurysma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenäverenvuoto	Nielun verenvuoto, hemoptyysi
Ruoansulatuselimistö			Gastrointestinaalinen verenvuoto, ienverenvuoto, pahoinvointi, vatsakalvon takainen verenvuoto, meleena, oksentelu	Hematemeesi
Iho ja ihonalainen kudos		Ekkymoosi		Urtikaria, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Rintakipu, selkäkipu, nivuskipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Verenvuoto pistoskohdan verisuonessa, hematooma < 5 cm pistoskohdan verisuonessa		Pistoskohdan hematooma > 5 cm	Reaktiot pistoskohdassa

REPLACE-2-tutkimus (angioplastiapotilailla)

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

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

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

REPLACE-2-tutkimuksessa verenvuotoa ei sisällytetty haittatapahtumiin, vaan sitä koskeva tieto kerättiin erikseen. Merkittävien verenvuotojen esiintyminen ITT-populaatiossa (intention to treat) on esitetty taulukossa 8.

Merkittäväksi verenvuodoksi määriteltiin jokin seuraavista: kallonsisäinen verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto, verenhukka, jonka seurauksena tarvittiin verensiirtona vähintään kaksi yksikköä kokoverta tai punasolutiivistettä, tai verenvuoto, jonka seurauksena hemoglobiiniarvo pieneni yli 3 g/dl tai yli 4 g/dl (tai 12 % hematokriiteistä) silloin, kun vuotopaikkaa ei löydetty. Vähäiseksi verenvuodoksi määriteltiin sellainen havaittu verenvuoto, joka ei täyttänyt merkittävän verenvuodon kriteerejä. Vähäistä verenvuotoa ilmeni hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja merkittävää verenvuotoa ilmeni yleisesti ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

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

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

Taulukko 3. REPLACE-2 -tutkimus, haittavaikutustiedot

Elinluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Harvinainen $\geq 1/10\ 000,$ $\leq 1/1\ 000$
Veri ja imukudos			INR-arvojen suureneminen, trombosytopenia, anemia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ml. anafylaktinen reaktio ja sokki, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	
Hermosto			Päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto
Kuulo ja tasapainoelin				Korvan verenvuoto
Sydän			Angina pectoris, perikardiaalinen verenvuoto, kammiotakykardia, bradykardia	
Verisuonisto	Vähäinen verenvuoto missä tahansa	Merkittävä verenvuoto missä tahansa, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista, tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	Hypotensio, verisuonihäiriöt, verisuonimuutokset	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Epistaksis, nielun verenvuoto, dyspnea, hemoptyyysi	
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi, ienverenvuoto, oksentelu, vatsakalvontakainen verenvuoto, mahasuolikanavan verenvuoto	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Verisuonen pistoskohdan verenvuoto, kipu pistoskohdassa, rintakipu, pistoskohdan verenvuoto	

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suorat trombiininestäjät, ATC-koodi: B01AE06

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

Trombiinilla on keskeinen merkitys hyytymisprosessissa, jossa se pilkkoo fibrinogeeniä fibriniinimonomeereiksi ja aktivoi tekijän XIII tekijäksi XIIIa. Tällöin fibrini kehittää kovalenttisesti sitoutuvan rakenteen, joka stabiloi trombin. Trombiini aktivoi myös tekijöitä V ja VIII, mikä edistää edelleen trombiinin muodostumista ja aktivoi verihutaleita ja samalla stimuloi aggregaatiota ja granuloiden vapautumista. Bivalirudiini estää kaikkia näitä trombiinin vaikutuksia.

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

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

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

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

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

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

HORIZONS-tutkimus (ST-nousu-sydäninfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

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

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

HORIZONS-tutkimuksen analyysi ja tulokset koko potilasjoukolla (ITT) 30 päivän kohdalla on esitetty taulukossa 4. Tulokset 1 vuoden kohdalla vastasivat tuloksia 30 päivän kohdalla.

Verenvuodon määritelmät ja tulokset HORIZONS-tutkimuksessa on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 4. HORIZONS-tutkimuksen tulokset 30 päivän kohdalla (ITT-potilasjoukko)

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

*Paremmuus. ¹Merkittävä sydän-/iskeeminen haittatapahtuma (MACE) määriteltiin joksikin seuraavista: kuolema, uusintainfarkti, aivohalvaus tai iskeemisen kohdeverisuonen revaskularisaatio. ²Merkittävä verenvuoto määriteltiin ACUITY-luokituksen mukaisesti.

ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epävakaa angina pectoris / ST-nousuton sydäninfarkti (UA/NSTEMI))

ACUITY-tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa tutkittiin bivalirudiinin käyttöä yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa (tutkimushaara B) tai ilman sitä (tutkimushaara C) verrattuna fraktioimattoman hepariinin tai enoksapariinin käyttöön yhdessä

glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa (tutkimushaara A) yhteensä 13 819:lla suuren riskin potilaalla, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus.

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

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

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

ACUITY-potilasjoukon suuren riskin potilaiden tunnusmerkit, joiden takia tarvittiin angiografia 72 tunnin sisällä, tasapainotettiin kolmen tutkimushaaran kesken. Noin 77 %:lla potilasita oli toistuva iskemia, noin 70 %:lla oli dynaamisia EKG-muutoksia tai sydänperäisten biomerkkiaineiden kohoamista, noin 28 %:lla oli diabetes ja noin 99 %:lle potilaista tehtiin angiografia 72 tunnin sisällä.

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

ACUITY-tutkimuksen alustava analyysi ja 30 päivän ja 1 vuoden tulokset koko potilasjoukosta (ITT) ja tutkimussuunnitelman mukaisesti aspiriinia ja klopidogreeliä saaneista potilaista (ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta) esitetään taulukoissa 5 ja 6.

Taulukko 5. ACUITY-tutkimus; 30 päivän ja 1 vuoden riskierot iskeemisten tapahtumien yhdistelmän ja yhdistelmän osien osalta koko potilasjoukosta (ITT)

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

Taulukko 6. ACUITY-tutkimus; 30 päivän ja 1 vuoden riskierot iskeemisten tapahtumien yhdistelmän ja yhdistelmän osien osalta niistä potilaista, jotka saivat tutkimussuunnitelman mukaisesti aspiriinia ja klopidooreliä.

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

* Klopidooreli ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta

Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUITY- että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti ITT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 8. Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUITY- että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti PPT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 9. Bivalirudiinin etu fraktioimattomaan hepariiniin / enoksapariiniin + glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaan nähden todettiin vain bivalirudiini-yksiläkehoitohaarassa.

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

Neli- ja kolmiosaisiin päätetapahtumiin perustuvat 30 päivän tulokset 6 000 angioplastiapotilasta käsittäneestä satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta (REPLACE-2) on esitetty taulukossa 7. REPLACE-2-tutkimuksen verenvuodon määritelmät ja tulokset on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 7. REPLACE-2-tutkimuksen tulokset: 30 päivän päätetapahtumat (ITT- ja PPT-potilasjoukot)

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

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

Taulukko 8. Merkittävien verenvuotojen arvot 30 päivän päätetapahtumille bivalirudiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ITT-potilasjoukoilla

	Bivalirudiini (%)			Bivalirudiini + GP IIb/IIIa -estäjä (%)	UFH/Enoksap. ¹ + GP IIb/IIIa - estäjä (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 4 604	N = 3 008	N = 4 603
Tutk. suunnit. mukainen merkitt. verenvuoto	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI-luokitus, merkitt. (ei-CABG) verenvuoto	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoksapariinia käytettiin vertailulääkkeenä vain ACUITY-tutkimuksessa.

Taulukko 9. ACUITY-tutkimus; verenvuototapahtumat 30 päivään asti tutkimussuunnitelman mukaisesti aspiriinia ja klopidooreeliä saaneilla potilailla*

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

*Klopidooreeli ennen angiografiaa tai pallolaajennusta.

Verenvuodon määritelmät

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

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

Merkittävä verenvuoto määriteltiin HORIZONS-tutkimuksessa myös ACUITY-luokituksen mukaan. TIMI-luokituksen mukainen merkittävä verenvuoto määriteltiin kallonsisäiseksi verenvuodoksi tai hemoglobiinin pienenemäksi yli 5 g/dl.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

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

Eliminaatio: Laskimonsisäinen annos jälkeistä pitoisuus-aikaprofiilia kuvaa hyvin kahden jakautumistilan malli. Ensikierron prosessia seuraa eliminaatio, jonka terminaalinen puoliintumisaika

on 25 ± 12 minuuttia, jos potilaan munuaisten toiminta on normaalia. Vastaava puhdistuma on noin $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Maksan vajaatoiminta: Bivalirudiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla mutta sen ei oleteta muuttuvan, sillä bivalirudiini ei metaboloidu maksaentsyymien, kuten sytokromi p-450:n isoentsyymien, kautta.

Munuaisten vajaatoiminta: Bivalirudiinin systeeminen puhdistuma pienenee glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) hidastuessa. Bivalirudiinin puhdistuma on samanlainen, jos potilaalla on normaali munuaisten toiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Puhdistuma pienenee noin 20 %:lla, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 80 %:lla, jos potilas saa dialyysihoitoa (taulukko 10).

Taulukko 10. Bivalirudiinin farmakokineettiset parametrit potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia ja heikentyntä.

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

Jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, täytyy hyytymisparametrejä, kuten ACT-aikaa, seurata Angiox-hoidon aikana.

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

Sukupuoli: Sukupuoli ei vaikuta bivalirudiinin farmakokinetiikkaan.

Paino: Bivalirudiinin annos määritetään painon mukaan (mg/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen mukaan ei ihmiselle aiheudu erityistä vaaraa. Tämä tieto perustuu perinteisiin turvallisuus-, farmakologia-, toistuvien annosten toksikologia-, genotoksisuus- tai lisääntymistoksisuustutkimuksiin.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Natriumhydroksidiliuos (pH:n säätöä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Seuraavalla kuudella lääkevalmisteella on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta bivalirudiinin kanssa. Taulukossa 11 on yhteenveto näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksista, jotka ovat yhteensopivia tai yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa. Seuraavat lääkevalmisteet ovat korkeina pitoisuuksina yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa: dobutamiinihydrokloridi, famotidiini, haloperidolilaktaatti, labetalolihydrokloridi, loratsepaami ja prometatsiinihydrokloridi.

Taulukko 11. Lääkevalmisteet, joilla on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta bivalirudiinin kanssa.

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

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Valmis liuos: Kemiallisen ja fyysisen stabiilitetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimennettu liuos: Kemiallisen ja fyysisen stabiilitetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

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

6.4 Säilytys

Kylmäkuivattu jauhe: Säilytä alle 25 °C.

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Angiox on saatavilla 2 ja 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistusohjeet

Angiox tulee valmistaa ja antaa potilaalle aseptisissä olosuhteissa.

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

Ota injektiopullosta 5 ml ja laimenna se 50 ml:aan 5-prosenttista, injektioihin tarkoitettua glukosiliuosta tai 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml) niin, että liuoksen lopullinen bivalirudiinipitoisuus on 5 mg/ml.

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

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

Käyttämättä jäänyt valmiste ja jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/289/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.09.2004/20.09.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11/2009

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Saksa

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (Ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen

• MUUT EHDOT

Riskinhallintasuunnitelma (Risk Management Plan)

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmassa mainitut tutkimukset ja muut lääketurvatoimenpiteet sen mukaisesti, mitä on sovittu riskinhallintasuunnitelman (Risk Management Plan, RMP) versiossa 8 (esitetty myyntiluvan modulissa 1.8.2.) ja siihen sen jälkeen tehdyissä, CHMP:n hyväksymissä päivityksissä.

Kuten CHMP:n ihmisillä käytettäviä lääkkeitä koskevassa riskinhallintajärjestelmäohjeessa on määritetty, päivitetty RMP tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Päivitetty RMP tulee toimittaa myös seuraavissa tapauksissa:

- Kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa vaikuttaa voimassa olevaan turvallisuusohjeeseen, lääketurvasuunnitelmaan tai riskien minimoimiseen tähtääviin toimiin
- 60 päivän sisällä siitä, kun on saavutettu tärkeä virstanpylväs (lääketurvallisuuden tai riskin minimointi)
- EMEAn pyynnöstä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus (2 injektiopullon pakkaus).

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angiox 250 mg, injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
bivalirudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, 2-prosenttinen natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

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

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/289/002

13. ERÄNUMERO

Lot {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus (10 injektiopullon pakkaus).

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angiox 250 mg, injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
bivalirudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, 2-prosenttinen natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

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

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/289/001

13. ERÄNUMERO

Lot {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

Injektionipullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Angiox 250 mg, injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
bivalirudiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
Angiox 250 mg, injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Bivalirudiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseoste. Saatat tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausseosteessa, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille.

Tässä selosteessa esitetään

1. Mitä Angiox on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä tulee ottaa huomioon ennen kuin sinulle annetaan Angiox-valmistetta
3. Miten Angiox-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Angiox-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ANGIOX ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN?

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

Angiox-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoidossa, joilla

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

2. MITÄ TULEE OTTAA HUOMIOON ENNEN KUIN SINULLE ANNETAAN ANGIOX-VALMISTETTA?

Angiox-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen (yliherkkä) bivalirudiinille tai Angiox-valmisteen jollekin muulle aineelle (ks. lista kohdasta 6) tai hirudiineille.
- jos sinulla on tai on lähiaikoina ollut verenvuotoa mahasta, suolistosta, virtsarakosta tai muista elimistä, jos esimerkiksi olet havainnut poikkeavaa verenvuotoa ulosteessa tai virtsassa (muuta kuin kuukautisvuotoa)
- jos sinulla on tai on ollut ongelmia veren hyytymisessä (vähäinen verihyütälämäärä)
- jos sinulla on vaikea, korkea verenpaine
- jos sinulla on sydänekudoksen tulehdus
- jos sinulla on vaikeita munuaisvaivoja tai jos tarvitset dialyysihoitoa.

Tarkista lääkäriltä, jos olet epävarma.

Ole erityisen varovainen Angioxin suhteen,

- jos sinulla esiintyy verenvuotoa (jos verenvuotoa esiintyy, Angiox-hoito lopetetaan). Lääkäri tutkii sinua koko hoidon ajan verenvuotoriskien merkkien varalta
- jos sinua on aikaisemmin hoidettu Angioxin tyyppisillä lääkkeillä (esim. lepirudiini)
- ennen injektion tai infuusion aloittamista lääkäri kertoo sinulle allergisen reaktion merkeistä. Tällainen reaktio on harvinainen (esiintyy 1-10 käyttäjällä 10 000:sta)

- jos sinulle annetaan suonensisäisesti sädehoitoa suoniin, jotka välittävät verta sydämeen (hoito nimeltään beeta- tai gammabrazyterapia)
- jos olet lapsi (alle 18-vuotias), sillä tämä lääke ei ole sinulle asianmukainen

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi

- jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä
- jos käytät verenhennuslääkkeitä (antikoagulantteja, esim. varfariinia) tai verihyytymiä ehkäiseviä (antitromboottisia) lääkkeitä.

Nämä lääkkeet saattavat suurentaa haittavaikutuksien, kuten verenvuodon, riskiä, jos niitä käytetään samanaikaisesti Angiox-valmisteen kanssa.

Raskaus ja imetys

Kerro **ehdottomasti** lääkärillesi

- jos olet tai epäilet olevasi raskaana
- jos suunnittelet raskautta
- jos imetät.

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

Lääkärisi harkitsee, voiko Angiox-valmistetta käyttää imetysaikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutuksia ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu, mutta tämän lääkkeen vaikutuksen tiedetään olevan lyhytaikaista. Angiox-valmistetta annetaan vain sairaalassa. Siksi on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

3. MITEN ANGIOX-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN?

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

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

Käytettävä annos riippuu painostasi ja sinulle annettavasta hoidosta.

Annostus

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa suositeltu **aloitusannos on**

- **0,1 mg painokiloa kohden** pistoksena, jonka jälkeen hoitoa jatketaan infuusiona (tiputuksena) **0,25 mg painokiloa kohden** tunnissa.

Jos sinulle **tämän jälkeen** tehdään pallolaajennus, annosta suurennetaan seuraavasti:

- **0,5 mg painokiloa kohden** pistoksena, sen jälkeen **1,75 mg painokiloa kohden** tunnissa infuusiona.

- Kun toimenpide on ohi, infuusioannos on taas pienempi, **0,25 mg painokiloa kohden** tunnissa.

Jos sinulle on tarpeen tehdä pallolaajennus, bivalirudiinihoito joko lopetetaan tunti ennen toimenpidettä tai sinulle annetaan lisäannos **0,5 mg/kg/painokilo** injektiona, ja sen jälkeen kerran tunnissa infuusiona **1,75 mg/painokilo**.

Pallolaajennuksen yhteydessä suositeltu annos on

- **0,75 mg painokiloa kohden** pistoksena, jonka jälkeen hoitoa jatketaan välittömästi infuusiona **1,75 mg painokiloa kohden** tunnissa. (Infuusiota voidaan jatkaa korkeintaan 4 tunnin ajan.)

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

Lääkäri päättää, kuinka kauan hoitoasi jatketaan.

Jos sinulle annetaan lääkettä enemmän kuin pitäisi

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

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

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Angiox voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheys saattaa vaihdella, ne on määritetty alla:

- hyvin yleiset: esiintyy useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä
- yleiset: esiintyy 1-10 käyttäjällä 100:sta
- melko harvinaiset: esiintyy 1-10 käyttäjällä 1 000:sta
- harvinaiset: esiintyy harvemmallalla kuin 1-10 käyttäjällä 10 000:sta
- hyvin harvinaiset: esiintyy harvemmallalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta
- tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Jos haittavaikutuksia ilmenee, ne saattavat vaatia hoitoa.

Angiox-hoidon yleisin, tärkeä haittavaikutus on verenvuoto, jota voi esiintyä missä tahansa kehonosassa. Verenvuoto voi kehittyä vakavaksi, ja se saattaa **harvinaisissa tapauksissa** olla kuolemaan johtavaa. Verenvuoto on todennäköisempää potilailla, jotka saavat Angiox-hoidon aikana myös muita verenohennuslääkkeitä- tai verihyytymiä ehkäiseviä lääkkeitä (ks. kohta 2 Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö).

Jos sinulle tulee seuraavia, mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia

- **sairaalassaoloaikana, kerro niistä välittömästi lääkärille tai hoitajalle**
- **sairaalasta lähdettyäsi, mene välittömästi lähimmän sairaalan ensiapuun:**
- **Verenvuotoa – hyvin yleinen** haittavaikutus. Voi aiheuttaa komplikaatioita, kuten anemiaa (vähäinen veren punasolujen määrä) tai verenpurkauksia (mustelmia).
- **Allergisia reaktioita**, kuten paukumia (nokkosihottumaa), kutinaa koko vartalolla, puristavaa tunnetta rinnassa. Nämä ovat **melko harvinaisia** haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai jopa kuolemaan johtavia.
- **Tromboosin** (verisuonitukoksen), **yleisen** haittavaikutuksen, joka voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia komplikaatioita, kuten sydänkohtauksen.
- **Verenvuotoa tai mustelmia pistoskohdassa** (pallolaajennuksen jälkeen), mikä voi aiheuttaa kipua. Nämä ovat **yleisiä** haittavaikutuksia.

Jos sinulle tulee seuraavia (mahdollisesti vähemmän vakavia) haittavaikutuksia

- **sairaalassaoloaikana, kerro niistä lääkärille tai hoitajalle**
- **sairaalasta lähdettyäsi, mene välittömästi lähimmän sairaalan ensiapuun:**

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

- **pahoja** mustelmia (jotka saattavat johtua verihiutaleiden määrän vähenemisestä, jolloin veresi ei ehkä hyydy yhtä hyvin kuin sen pitäisi)
- päänsärkyä
- verenpaineen muutoksia
- sydämen sykkeen muutoksia
- pahoinvointia (oksettavaa oloa) ja/tai oksentelua
- selkäkipua
- rintakipua
- hengästymistä
- ihottumaa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai kokemasi haittavaikutus on vakva, kerro niistä lääkärillesi.

5. ANGIOX-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Angiox-valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen ('EXP'). Viimeinen käyttöpäivä on kuukauden viimeinen päivä.

Kylmäkuivattu jauhe: Säilytä alle 25 °C:ssa.

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

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

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

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Angiox sisältää

- Vaikuttava aine on bivalirudiini.
- Yksi pullo sisältää 250 mg bivalirudiinia.
- Valmistuksen jälkeen 1 ml sisältää 50 mg bivalirudiinia.
- Laimentamisen jälkeen 1 ml sisältää 5 mg bivalirudiinia.

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Angiox on valkoista tai melkein valkoista jauhetta lasisessa injektiopullossa.

Angiox-valmiste on pakattu 2 ja 10 injektiopullon pakkauksiin. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Saksa

Jos haluat lisätietoja tästä lääkevalmisteesta, ota yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

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
Email : 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
Email : 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

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

España

Ferrer Farma, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Portugal

Ferrer Azevedos, S.A.
Tel.: +351 21 47 25 900

France

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

România

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

Ireland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : 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

Ísland

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

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
alebo +41 61 564 1320
Email : 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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

The Medicines Company UK Ltd
Τηλ: + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : 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

Latvija

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

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
or +41 61 564 1320
Email : 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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi: 11/2009

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavissa Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>