

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 250 mg bivalirudin.

Wara rikostituzzjoni 1 ml ikun fih 50 mg bivalirudin.

Wara dilwizzjoni 1 ml ikun fih 5 mg bivalirudin.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew għal infużjoni.

Trab abjad għal abjad jaghti fil-griz lajofilizzat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

Angiox għandu jinghata ma' aspirina u clopidogrel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Požoloġija

Pazjenti sottoposti għal PCI, inkluż PCI primarju

Id-doża rakkomandata ta' Angiox għal pazjenti sottoposti għal PCI hija bolus li jinghata ġol-vina ta' 0.75 mg/kg piz tal-ġisem segwit immedjatament b'infużjoni ġol-vina b'rata ta' 1.75 mg/kg piz tal-ġisem/siegħa għal mill-inqas il-kumplement tal-proċedura. L-infużjoni tista' titkompla għal massimu ta' 4 siegħat wara PCI skont dak li jkun hemm b'zonn klinikament. Wara l-waqfien tal-infużjoni ta' 1.75mg/kg/siegħa, tista' titkompla doża ta' infużjoni mnaqqsa ta' 0.25mg/kg/siegħa għal 4-12-il siegħa, kif ikun klinikament meħtieġ.

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

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

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Angiox għal pazjenti b'ACS hija bolus li jingħata ġol-vini ta' 0.1 mg/kg segwit b'infużjoni ta' 0.25 mg/kg/h. Pazjenti li għandhom jiġu ġestiti medicament jistgħu jibqgħu jiehdu l-infużjoni ta' 0.25 mg/kg/h sa 72 siegħa.

Jekk il-pazjent jipproċedi għal PCI, għandu jingħata bolus addizzjonali ta' 0.5 mg/kg ta' bivalirudin qabel il-proċedura u l-infużjoni għandha tiżdied għal 1.75 mg/kg/h għal sakemm iddum il-proċedura. Wara PCI, id-doża ta' infużjoni mnaqqsa ta' 0.25 mg/kg/h tista' titkompla skond kif ikun klinikament meħtieġ.

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' doża bolus biss ta' Angiox għadhom ma ġewx evalwati u mhumiex rakkomandati anki jekk tkun ippanata proċedura PCI qasira.

Il-hin attiv tal-koagulazzjoni tad-dem (ACT) jista' jintuża biex tiġi evalwata l-attività ta' bivalirudin.

Sabiex jitnaqqas il-potenzjal għal valuri baxxi ta' ACT, il-prodott rikostitwit u dilwit għandu jiġi mħallat sewwa qabel ma jingħata u d-doża bolus tingħata permezz ta' imbuttatura rapida fil-vini.

Il-medja tal-valuri ta' l-ACT 5 minuti wara bolus ta' bivalirudin hija ta' 365 ± 100 sekonda. Jekk l-ACT ta' 5 minuti jkun anqas minn 225 sekonda, għandha tingħata t-tieni doża bolus ta' 0.3 mg/kg.

Ladarba l-valur ta' l-ACT ikun akbar minn 225 sekonda, ma jkunx meħtieġ monitoraġġ aktar bil-kundizzjoni li d-doża ta' l-infużjoni ta' 1.75 mg/kg tingħata sewwa

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

Insuffiċjenza tal-kliwi

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

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

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

Matul PCI, il-monitoraġġ tal-hin biex jagħqad id-dem bhall-ACT huwa rakkomandat f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

L-ACT għandu jiġi ċċekkjat 5 minuti wara d-doża bolus. Jekk l-ACT ikun anqas minn 225 sekonda, għandha tingħata t-tieni doża bolus ta' 0.3 mg/kg u l-ACT jiġi ċċekkjat mill-ġdid 5 minuti wara l-ghoti ta' din it-tieni doża bolus.

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni anzjana

Għandha tinghata attenzjoni fil-każ ta' persuni anzjani minhabba tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi relatat mal-età.

Pazjenti pedjatriċi

M'hemm ebda indikazzjoni rilevanti għall-użu ta' Angiox fi tfal ta' taht it-18-il sena.

Użu ma' terapija oħra ta' kontra l-koagulazzjoni

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

Il-pazjenti jistgħu jinbdew fuq Angiox 30 minuta wara it-twaqqif ta' eparina mhux frazzjonata li tinghata ġol-vina, jew 8 sigħat wara t-twaqqif ta' eparina ta' piz molekulari baxx li tinghata minn taht il-ġilda.

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

Mod ta' kif jinghata

Angiox huwa intenzjonat għall-użu fil-vini (IV).

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

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

Irreferi għas-sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet shaħ rigward il-metodu ta' għoti.

Angiox jinghata bhala reġimen ibbażat fuq il-piż magħmul minn bolus inizjali (permezz ta' imbuttatura rapida IV) segwita minn infużjoni IV.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Angiox huwa kontra-indikat f'pazjenti bi:

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Emorraġija

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

M'hemmx antidotu magħruf għal bivalirudin iżda l-effett tiegħu jgħaddi malajr ($T_{1/2}$ huwa ta' 35 sa 40 minuta).

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

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

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

Sensittività eċċessiva

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

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

Trombozi stent akuta

Trombozi trent akuta (< 24 siegħa) kienet osservata f'pazjenti b' STEMI sottoposti għal PCI primarju u kien immanegġjat b' Target Vessel Revascularisation (TVR) (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Il-pazjenti għandhom jibqgħu għal mill-inqas 24 siegħa f'faċilita' li tista' tieħu hsieb kumplikazzjonijiet iskemici u għandhom jiġu segwiti b'attenzjoni wara PCI primarju għal sinjali u sintomi konsistenti ma' iskimja mijokardijaka.

Brakiterapija

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

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

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

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

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

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

4.6 Tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddigh

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fl-istudji kliniċi kollha d-dejta dwar il-fsad kienet miġbura separatament mill-effetti avversi tal-mediċina u hija miġbura fil-qosor f'tabella 8 flimkien mad-definizzjonijiet ta' fsad, użati f'kull studju.

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

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

Total ta' 55.1% tal-pazjenti li jiehdu bivalirudin kellhom mill-inqas effett avvers wiehed u 8.7% kellhom xi reazzjoni avversa għall-mediċina. Effetti avversi għal bivalirudin huma mnizzlin bis-sistema tal-klassifika tal-organi f' Tabella 1. L-inċidenza ta' trombozi stent fi żmien 24 siegħa kienet ta' 1.5% fil-pazjenti li jiehdu bivalirudin meta mqabbla ma' 0.3% f'pazjenti li jiehdu UFH flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa ($p=0.0002$). Żewġ mwiet sehhew wara trombozi stent akuta, wiehed fiż-żewġt gruppi tal-istudju. L-inċidenza ta' trombozi stent bejn 24 siegħa u 30 ġurnata kienet ta' 1.2% fil-pazjenti fuq bivalirudin meta mqabbla ma' 1.9% fl-pazjenti fuq UFH flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa ($p=0.1553$). Total ta' 17-il mewta sehhew wara trombozi stent subakuti, 3 fil-grupp ta' bivalirudin u 14 fil-grupp ta' UFH flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa. Ma kienx hemm differenza statistikament sinifikanti fir-rati ta' trombozi stent bejn iż-żewġt gruppi ta' trattament f' ġurnata 30 ($p=0.3257$) u sena ($p=0.7754$).

Plejtlits, fsad u għaqid tad-demem

Fl-istudju Horizons kemm fsad maġġuri u fsad minuri kienu komuni ($\geq 1/100$ u $< 1/10$). L-Inċidenza ta' fsad maġġuri u minuri kienet sinifikament inqas f'pazjenti trattati b' bivalirudin meta mqabbla ma' pazjenti trattati b' eparina flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa. L-inċidenza ta' fsad maġġuri hija

murija f' Tabella 8. Fsad maġġuri fil-post tat-titqib kienu l-izjed frekwenti. L-izjed effett frekwenti kien ematoma <5 cm fil-post tat-titqib.

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

Tabella 1. Prova ta' HORIZONS; taghrif dwar ir-reazzjoni jiet avversi tal-mediċina

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1,000 sa ≤1/100)	Rari ≥1/10,000 sa ≤1/1,000
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija, Tromboċitopenja	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva, inkluża r-reazzjoni anafilattika u xokk, inklużi rapporti b' eżitu fatali	
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija intrakranjali	Ugħigh ta' ras
Disturbi fil-qalb		Angina pectoris, Trombożi tal-arterja koronarja	
Disturbi vaskulari	Emorraġija maġġuri fi kwalunkwe sit inklużi rapporti b' eżitu fatali, Emorraġija minuri	Ematoma, Pressjoni baxxa	Pseudonewriżmu vaskulari
Disturbi gastro-intestinali		Emorraġija retroperitoneali, ematemeżi, Emorraġija gastrointestinali, Malaena, Nawseja,	Emorraġija esofegali, Emorraġija peritoneali, Emorraġija retroperitoneali, Ematoma, Rimettar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emoptiżi, Epistassi, Emorraġija pulmonarja	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ekimozi		Raxx
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>			ugħigh fil-groin
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mall-proċedura	Trombożi koronarja stent inkluż rapporti b' eżitu	Korriment reperfużjoni (refluż ta' xejn jew bil-mod), Tbenġil	

	fatali, Ematoma fil-kanali tas-sit tat- titqib, Emorragija fil-kanali fis-sit tat- titqiba,		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja	

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

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

Bejn wiehed u ieħor 23.3% tal-pazjenti li rċievew bivalirudin esperjenzaw għallinqas episodju avvers wiehed u 2.1% esperjenzaw reazzjoni avversa. Reazzjonijiet ta' episodji avversi għal bivalirudin huma elenkati skond is-sistema ta' klassifika ta' l-organi fit-Tabella 2.

Pjastrini, fsada u għaqid tad-demem

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

Fsada maġġuri ta' ACUITY definita bħala waħda minn dawn li ġejjin: emorragija intrakranjali, retroperitonjali, intraokulari, fis-sit ta' l-aċċess li tehtieg intervent radjologiku jew kirurġiku, ematoma b'dijametru ta' ≥ 5 ċm fis-sit tat-titqiba, tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 4 g/dl minghajr sors ovvju ta' fsada, tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 3 g/dl b'sors ovvju ta' fsada, operazzjoni mill-ġdid għall-fsada jew l-użu ta' kwalunkwe trasfuzjoni bi prodott tad-demem. Fsada minuri giet definita bħala kull episodju ta' fsada osservat li ma ssodisfax il-kriterji bħala emorragija maġġuri. Fsada minuri seħhet b'mod komuni ħafna ($\geq 1/10$) u fsada maġġuri seħhet b'mod komuni ($\geq 1/100$ u $< 1/10$).

Ir-rati ta' fsada maġġuri huma indikati fit-Tabella 8 għal popolazzjoni ITT u Tabella 10 għal popolazzjoni skont il protocol (pazjenti li jirċievu clopidogel u asperina).. Kemm fsad minuri kif ukoll fsad maġġuri kienu ferm inqas frekwenti b'bivalirudin waħdu milli l-eparina flimkien ma' Inibitur GP IIB/IIIa u bivalirudin flimkien ma' gruppi ta' inibituri GP IIB/IIIa. Tnaqqis simili fil-fsad ġie osservat f'pazjenti li nqelbu għal bivalirudin minn terapija bbażati fuq l-eparina (N = 2,078).

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

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

Tabella 2. Prova ta' ACUITY; taghrif dwar ir-reazzjoni avversa

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Rari $\geq 1/10,000$ sa $\leq 1/1,000$
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Żieda fl- <i>INR</i> , tromboċitopenja, Anemija.	
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva, inkluża r-reazzjoni anafilattika u xokk, inklużi rapporti b'eżitu fatali	
Disturbi fis-sistema nervuża			Ugħigh ta' ras	Emorraġija intrakranjali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika				Emorraġija fil-widnejn
Disturbi fil-qalb				Bradikardja emorraġija perikardjali
Disturbi vaskulari	Emorraġija minuri fi kwalunkwe sit	Emorraġija maġġuri fi kwalunkwe sit inklużi rapporti b'eżitu fatali, trombozi inklużi rapporti b'eżitu fatali	Pressjoni baxxa	Pseudoanewriżm u vaskulari
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Epistassi	Emorraġija faringeali, emoptiżi
Disturbi gastro-intestinali			Emorraġija gastro-intestinali, emorraġija ġengivali, nawseja, emorraġija retroperitoneali, malaena, rimettar	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Ekimozi		Urtikarja, raxx
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>			Ugħigh fis-sider, ugħigh fid-dahar, ugħigh fil-groin	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Ematurja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Emorraġija fil-kanali fis-sit tat-titqiba, ematoma fil-kanali fis-sit tat-titqiba < 5 ċm		Ematoma fil-kanali tas-sit tat-titqiba > 5 ċm	Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni

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

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

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

Plejlits, fsada u koagulazzjoni

F'REPLACE-2, id-dejta dwar fsada ngabret separatament mill-episodji avversi. Ir-rati ta' fsada maġġura għall-popolazzjoni tal-intenzjoni ta' kura huma indikati fit-Tabella 8.

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

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

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

Tabella 3. Prova REPLACE-2: Dejta dwar ir-reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Rari $\geq 1/10,000$ għal $\leq 1/1,000$
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Tromboċitopenija, anemija	
Disturbi fis-sistema immuni			Ipersensittività, inkluża reazzjoni anafilattika u xokk, inklużi rapporti b'ezitu fatali	
Disturbi fis-sistema nervuża			Ugħigh ta' ras	Emorraġija intrakranjali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika				Emorraġija tal-widnejn
Disturbi fil-qalb			Angina pectoris, emorraġija perikardjali, takikardija ventrikulari, Bradikardija	
Disturbi vaskulari	Emorraġija minuri fi kwalunkwe sit	Emorraġija maġġuri fi kwalunkwe sit, inklużi rapporti b'ezitu fatali, trombozi inklużi rapporti b'ezitu fatali.	Pressjoni baxxa, disturb vaskulari, anomalija vaskulari	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Epistassi, emorraġija faringeali, dispnea, emoptizi	
Disturbi gastro-intestinali			Nawżeja, emorraġija gengivali, rimettar, emorraġija retroperitoneali, emorraġija gastro-intestinali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Raxx, urtikarja	
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>			Ugħigh fid-dahar	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Ematurja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			Emorraġija fil-kanali tas-sit tat-titqiba, ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, ugħigh fis-sider, emorraġija fis-sit ta' l-injezzjoni.	

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibituri ta' trombin diretti, Kodiċi ATC: B01AE06.

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

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

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

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

Studji *in vitro* wrew ukoll li bivalirudin itawwal it-*thromboplastin time* parzjali attiv (aPTT), it-*thrombin time* (TT) u l-*pro-thrombin time* (PT) ta' plazma umana normali b'mod dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u li bivalirudin ma jinduċix rispons ta' aggregazzjoni tal-plejtlits kontra sera minn pazjenti bi preċedent tas-Sindrome tat-Tromboċitopenija/Trombozi Indotta mill-Eparina (HIT/HITTS).

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

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

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

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

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

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

L-analizi u r-rizultati għall-prova HORIZONS f'jum 30 għall-popolazzjoni kollha (ITT) hija murija f' Tabella 4. Ir-rizultati .wara sena kienu konsistenti mar-rizultati f'jum 30.

Id-definizzjonijiet ta' fsad u r-rizultati mill-prova HORIZONS huma murija f' Tabella 8.

Tabella 4. HORIZONS rizultati ta' studju ta' 30 jum (popolazzjoni intenzjonata li tiġi trattata)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L-analizi primarja u r-rizultati għal ACUITY wara 30 jum u wara sena għall-popolazzjoni totali (ITT) u għall-pazjenti li rċewew aspirina u klopidoġrel skond il-protokoll (pre-anġjografija jew pre-PCI) huma murija fit-Tabelli 5 u 6.

Tabella 5. Prova ta' ACUITY; differenzi fir-riskju wara 30 jum u sena ghal punt ta' tmiem iskemiku kompost u l-komponenti tieghu ghall-popolazzjoni totali (ITT)

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

Tabella 6. Prova ta' ACUITY; differenzi fir-riskju wara 30 jum u sena ghal punt ta' tmiem iskemiku kompost u l-komponenti tieghu għall-pazjenti li rċievew aspirina u klopidoġrel skond il-protokoll*

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

*klopidoġrel pre-aŋġjografija jew pre-PCI

L-inċidenza ta' episodji ta' fsada kemm ta' skala ta' ACUITY kif ukoll ta' skala ta' TIMI sa jum 30 għal popolazzjoni intenzjonata li tiġi trattata hija pprezentata f' Tabella 8. L-inċidenza ta' fsad kemm fl-iskala ACUITY u TIMI sa jum 30 għal popolazzjoni tal-protokol huma prezentati f' tabella 9. Il-vantaġġ ta' bivalirudin fuq UFH/enoxaparin flimkien ma' inibitur ta' GP IIb/IIIa f' termini ta' grajjiet ta' fsad kien osservat biss fil-parti tal-istudju b' monoterapija b' bivalirudin.

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

Ir-riżultati wara jum-30 ibbażati fuq il-punti ta' l-aħħar tripli u quadruple minn prova randomised u double blind ta' iżjed minn 6,000 pazjent sottoposti għal PCI (REPLACE-2) huma murija f' Tabella 7. Definizzjonijiet ta' fsad u r-riżultati mill-provi REPLACE-2 huma murija f' Tabella 8.

Tabella 7. Rizultati ta' studju REPLACE-2: punti ta' l-ahhar f' jum-30 (popolazzjoni intenzjonata biex tiġi trattata u dawk skont il-protokol)

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

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

Tabella 8. Rati ta' fsad maġġuri fi provi kliniċi ta' punti ta' l-ahhar f'jum 30 b'bivalirudin 30 jum ghal popolazzjonijietli huma intenzjonati li jiġu trattati

	Bivalirudin (%)			Bival + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox ¹ + inhibitur ta' GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2,994	N = 4,612	N = 1,800		N = 3,008	N = 4,603	N = 1,802
Fsad maġġuri definit skont il-protokol	2.4	3.0	5.1	5.3	4.1	5.7	8.8
Fsad TIMI Maġġuri (mhux-CABG)	0.4	0.9	1.8	1.8	0.8	1.9	3.2

¹ F' Acuity biss ntuża Enoxaparin biex iqabblu miegħu.

Tabella 9 Prova ta' ACUITY; episodji ta' fsada sa jum 30 għall-popolazzjoni ta' pazjenti li rċevew aspirina u clopidogrel skont il-protokoll*

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

*klopidogrel pre-aġġografija jew pre-PCI

Definizzjonijiet ta' Fsad

Fsad maġġuri f' REPLACE-2 bhala l-okkorrenza ta' qwalunkwe minn li ġejjin: emorragija ġewwa l-kranju, wara l-peritonew, telf ta' demm li jwassal għal trasfuzzjoni ta' mill-inqas żewġ unitajiet ta' demm shieh jew ċellooli tad-demm ħomor ippakkjati, jew fsad li jirriżulta f' tnaqqis ta' emoglobina ta' iżjed minn 3 g/dl, jew tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' iżjed minn 4 g/dl (jew 12% ta' ematokrit) mingħajr sit ta' fsada identifikat.

ACUITY fsada maġġura kienet definita bhala kwalunkwe minn dawn li ġejjin: emorragija ġewwa l-kranju, wara l-peritonijum, ġewwa l-ġhajn, fis-sit ta' l-aċċess li teħtieġ intervent radjologiku jew kirurgiku, ematoma dijametru ta' ≥ 5 ċm fis-sit tat-titqiba, tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 4 g/dl mingħajr sors fid-dieher ta' fsada, tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' ≥ 3 g/dl b' sors fid-dieher ta' fsada, operazzjoni mill-ġdid għal fsada, użu ta' trażfuzjoni ta' kwalunkwe prodott tad-demm.

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

Distribuzzjoni: Bivalirudin jiġi assorbit malajr bejn il-plażma u l-fluwidu extra-ċellulari. Il-volum tad-distribuzzjoni fiss huwa ta' 0.1 l/kg. Bivalirudin ma jehilx mal-proteini tal-plażma (għajr it-thrombin) jew maċ-ċellooli ħomor tad-demm.

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

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

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

Insuffiċjenza tal-kliwi: It-tneħħija sistemika ta' bivalirudin tonqos bir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR). It-tneħħija ta' bivalirudin hija simili f' pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliwi normali u dawk b' indeboliment hafif tal-kliwi. It-tneħħija tonqos b' madwar 20% f' pazjenti b' indeboliment moderat jew sever tal-kliwi, u bi 80% fil-pazjenti dipendenti fuq id-dijalisi (Tabella 10).

Tabella 10. Parametri farmakokinetiċi għal bivalirudin f' pazjenti b' funzjoni tal-kliwi normali u indebolita

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

F' pazjenti b' insuffiċjenza tal-kliwi, il-parametri ta' koagulazzjoni bħall-ACT għandhom jiġu mmonitorjati waqt terapija b' Angiox.

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

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

Piż tal-persuna: Id-doża ta' bivalirudin tiġi aġġustata skond il-piż tal-ġisem f' mg/kg.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Dejta mhux klinika ma turi ebda periklu speċjali għall-bniedem u dan abbażi ta' studji konvenzjonali tas-sigurtà, farmakoloġija, tossiċità ta' doża ripetuta, ġenotossiċità jew tossiċità għar-riproduzzjoni.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Mannitol
Sodium hydroxide solution (għal agġustamnet tal-pH).

6.2 Inkompatibilitajiet

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

Is-sitt mediċini li għejjin juru inkompatibilitajiet fir-rigward tal-konċentrazzjoni tad-doża ma' bivalirudin. It-Tabella 11 tagħti fil-qosor il-konċentrazzjonijiet kompatibbli u mhux kompatibbli ta' dawn il-komposti ma' bivalirudin. Il-prodotti mediċinali inkompatibbli ma' bivalirudin f'konċentrazzjonijiet oghla huma dobutamine hydrochloride, famotidine, haloperidol lactate, labetalol hydrochloride, lorazepam u promethazine HCl.

Tabella 11. Mediċini b'inkompatibilitajiet fir-rigward tal-konċentrazzjoni tad-doża għal bivalirudin.

Mediċini b'inkompatibilitajiet fir-rigward tal-konċentrazzjoni	Konċentrazzjonijiet kompatibbli	Konċentrazzjonijiet inkompatibbli
Dobutamine HCl	4 mg/ml	12.5 mg/ml
Famotidine	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol lactate	0.2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0.5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazine HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Soluzzjoni rikostitwita: Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu għet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2–8°C.

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

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

Angiox huwa disponibbli f'pakketti ta' 2 u 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

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

Struzzjonijiet dwar il-preparazzjoni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/04/289/001-002

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

20.09.2004/20.09.2009

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

11/2009

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.emea.europa.eu>

ANNES II

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Il-Ġermanja

B KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskji

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jimpenja ruhu li jwettaq l-istudji u l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza addizzjonali mogħtija fid-dettall fil-Pjan ta' Farmakoviġilanza, kif sar qbil fuqhom fil-verżjoni 8 tal-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP) ipprezentat fil-Modulu 1.8.2. ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kull aġġornament sussegwenti tal-RMP li jkun sar qbil fuq mill-CHMP.

B'mod konformi mal-Linja gwida tal-CHMP dwar Sistemi ta' Ġestjoni tar-Riskji għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, l-RMP aġġornat għandu jiġi ipprezentat fl-istess żmien tar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament tas-Sigurtà (PSUR).

Barra minn hekk, għandu jiġi pprezentat RMP aġġornat:

- Meta tiġi rċevuta informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispesifikazzjoni tas-Sigurtà attwali, fuq il-Pjan tal-Farmakoviġilanza jew fuq l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskji
- Fi żmien 60 jum minn meta tintlahaq mira importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)
- Fuq talba ta' l-EMEA

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (pakkett ta' 2 kunjetti).

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Mannitol, sodium hydroxide 2 %.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni
2 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

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

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

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

EU/1/04/289/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (pakkett ta' 10 kunjetti)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Mannitol, sodium hydroxide 2%

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

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

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

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

EU/1/04/289/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Angiox 250 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni
bivalirudin
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

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

250 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

**FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Angiox 250 mg trab ghal konċentrat ghal soluzzjoni ghal injezzjoni u infużjoni
bivalirudin**

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tghaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Angiox u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Angiox
3. Kif għandek tuża Angiox
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Angiox
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU ANGIOX U GHALXIEX JINTUŻA

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

Angiox jintuża biex jittratta pazjenti:

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

2. QABEL MA TUŻA ANGIOX

Tużax Angiox

- Jekk inti sensitiv/a zzejjed (allergiku/a) għal bivalirudin jew sustanzi ohra ta' Angiox jew hirudins.
- Jekk għandek, jew riċentement kellek fsada mill-istonku tiegħek, l-imsaren, il-bużzieqa ta' l-awrina jew organi ohra, ngħidu ahna jekk rajt demm mhux normali fl-ippurgar jew l-awrina tiegħek (għajr minn fsada mestrwali).
- Jekk kellek diffikultà bit-tagħqid tad-demem tiegħek jew għadd baxx ta' plejtlits fid-demem.
- Jekk għandek ipertensjoni (pressjoni għolja tad-demem) severa mhux ikkontrollata.
- Jekk għandek infezzjoni tat-tessut tal-qalb.
- Jekk għandek problemi serji fil-kliewi jew jekk tehtieg dijalisi.

Ara mat-tabib tiegħek jekk m'intix ċert.

Oqghod attent hafna b'Angiox

- jekk ikun hemm fsada (jekk isehh dan, il-kura b'Angiox titwaqqaf). Matul it-trattament tiegħek, it-tabib jiċċekkjak għal kwalunkwe sinjal ta' fsada
- jekk ħadt xi kura qabel b'medicini simili għal Angiox (pereżempju lepirudin)
- qabel il-bidu tal-injezzjoni jew l-infużjoni, it-tabib jgħidlek dwar is-sinjali ta' reazzjoni allergika. Reazzjoni bħal din hija rari (taffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 10,000).

- jekk qiegħed tieħu trattament bir-radjazzjoni fil-kanali li jipprovdu demm għall-qalb (trattament imsejjaħ brakiterapija beta jew gamma).
- jekk inti tifel jew tifla (ta' taħt it-18-il sena) għax din il-medicina mhijiex adattata għalik.

Meta tieħu medicini oħra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek

- jekk qiegħed tieħu jew hađt dan l-aħħar xi medicini oħra, anki daww mingħajr riċetta.
- jekk qiegħed tieħu medicini li jraqu d-demm (antikoagulanti eż. warfarin) jew medicini li jimpedixxu l-ghoqiedi tad-demm (antitrombotiċi)

billi dawn il-medicini jistgħu jzidu r-riskju ta' effetti sekondarji bħal fsada meta jingħataw fl-istess żmien ma' Angiox.

Tqala u Tredidigh

Trid tgħid lit-tabib tiegħek jekk:

- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila
- jekk qed tippjana li tinqabad tqila
- jekk qegħda tredda'.

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

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

Thaddim u użu ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni, iżda l-effetti ta' din il-medicina huma magħrufin li huma għal perijodu qasir. Angiox jingħata biss meta pazjent ikun l-isptar. Għalhekk mhux probabbli li dan jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

3. KIF GHANDEK TUŻA ANGIOX

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

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

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

Dożagġ

Għal pazjenti b'sindromi koronarji akuti (ACS) id-doża tal-bidu irrikmandata hija:

- **0.1 mg/kg** piż korporali bħala injezzjoni, segwita minn infużjoni (*drip*) ta' **0.25 mg/kg** piż korporali kull siegħa.

Jekk, **wara dan**, tkun teħtieġ kura ta' intervent koronarju perkutaneju (PCI), id-dożagġ se jizjed għal:

- **0.5 mg/kg** piż korporali għall-injezzjoni, segwit minn infużjoni ta' **1.75 mg/kg** piż korporali, kull siegħa.
- Meta l-kura tispicċa, l-infużjoni tista' tmur lura għal **0.25 mg/kg** piż korporali, kull siegħa.

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

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

- **0.75 mg/kg** piż korporali bhala injezzjoni, segwita minnufih minn infużjoni ta' **1.75 mg/kg** piż korporali, kull siegħa. (L-infużjoni tista' tkompli sa 4 sigħat).

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

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

Jekk tirċievi Angiox aktar milli suppost

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

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

4 EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Angiox jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu b'ċerti frekwenzi, li huma definiti kif ġej:

- komuni hafna: jaffettwa aktar minn utent wiehed minn kull 10
- komuni: jaffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 100
- mhux komuni: jaffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
- rari: jaffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 10,000
- rari hafna: jaffettwa inqas minn utent wiehed minn kull 10,000
- mhux magħrufa: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

Jekk isseħħu effetti sekondarji, jafu jehtieġu attenzjoni medika.

L-aktar effett sekondarju komuni importanti ta' kura bl-Angiox, hija fsada li jistgħu jseħħu kullimkien fil-ġisem. Din tista' ssir serja, u tista', f'każijiet **rari**, tkun fatali. Hemm iżjed probabbiltà li sseħħ fsada meta Angiox jintuża f'kombinazzjoni ma' medicini antikoagulanti jew antitrombotiċi oħrajn (ara sezzjoni 2 'Meta tiehu medicini oħra')

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

- **waqt li qiegħed l-isptar: għid lit-tabib jew lill-infermiera minnufih –**
- **wara li tkun tlaqt mill-isptar: mur minnufih fid-Dipartiment ta' l-Emergenza ta' l-eqreb sptar tiegħek –**
- **Fsada** – effett sekondarju **komuni hafna**. Din tista' tirrizulta f'kumplikazzjonijiet bhal ma huma anemija (għadd taċ-ċelloli tad-demmm baxx) jew ematoma (tbengil).
- **Reazzjonijiet allergiċi**, bhal urtikarja (horriqija), hakk ma' ġismek kollu, għafis fis-sider. Dawn huma reazzjonijiet **mhux komuni li jistgħu jkunu serji jew anke fatali**.
- **Trombozi** (emboli tad-demmm) effett sekondarju **komuni** li jistgħu jirrizultaw f'kumplikazzjonijiet serji bhal attack tal-qalb.
- **Fsada u tbengil fis-sit tat-titqiba** (wara kura PCI) li jista' jwegġa'. Dawn l-effetti sekondarji huma **komuni**.

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

- **waqt li tkun qieghed l-isptar: għid lit-tabib jew infermiera minnufih –**
- **wara li tkun tlaqt mill-isptar: mur minnufih fid-Dipartiment ta' l-Emerġenza ta' l-eqreb sptar tiegħek –**

Effetti sekondarji mhux komuni:

- tbengil sever (li jista' jkun minhabba tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm tiegħek. Dan jista' jimpedixxi lil demmek milli jagħqad sewwa kif suppost)
- uġigh ta' ras
- tibdil fil-pressjoni tad-demmm
- tibdil fir-rata tat-taħbit ta' qalbek
- nawzeja (dardir) u/jew remettar (thossok ma tiflaħx)
- uġigh fid-dahar
- uġigh fis-sider
- qtugh ta' nifs
- raxx

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib tiegħek.

5. KIF TAHZEN ANGIOX

Żommu fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

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

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

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

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

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

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

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Angiox

- Is-sustanza attiva hija bivalirudin.
- Kull kunjett fih 250 mg bivalirudin.
- Wara rikostituzzjoni 1ml fih 50 mg bivalirudin.
- Wara dilwizzjoni 1ml fih 5 mg bivalirudin.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Id-dehra ta' Angiox

Angiox huwa trab abjad għal kwazi abjad f'kunjett tal-ħġieg.

Angiox jiġi f'kartuniet li fihom 2 u 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq huwa

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

Il-Manifattur huwa

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Germanja

Ghal kull taghrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

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
Email : 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

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
Email : 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
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

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
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Tagħrif fid-dettall dwar din il-mediċina huwa disponibbli fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea
dwar il-Mediċini: <http://www.emea.europa.eu>.