

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Angiox 250 mg milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 250 mg bivalirudino.

Miltelius ištirpinus, 1 ml būna 50 mg bivalirudino.

Tirpalą atskiedus, 1 ml būna 5 mg bivalirudino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui.

Milteliai yra liofilizuoti, balti arba balkšvi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Angiox vartojamas kraujo krešėjimui mažinti suaugusiesiems, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų procedūra (PCI), įskaitant pacientus, sergančius miokardo infarktu su ST segmento pakilimu (STEMI), jei planuojama skubi ar ankstyva intervencija.

Angiox taip pat vartojamas gydyti ligonius, sergančius nestabilią angina (NA) ar miokardo infarktu be ST segmento pakilimo (NSTEMI).

Kartu su Angiox būtina skirti aspirino bei klopidoirelio.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Angiox injekuoti gali tik gydytojas, patyręs suteikti pagalbą esant ūminiam vainikiniam sutrikimui ar atlikti vainikinių arterijų procedūrą.

Dozavimas

Pacientai, kuriems atliekama PCI, įskaitant pirminę PCI

Pacientams, kuriems atliekama PCI, rekomenduojama procedūros pradžioje iš karto į veną sušvirkšti 0,75 mg/kg kūno svorio Angiox dozę, tuoj po to ne trumpiau kaip visos procedūros metu medikamento infuzuoti į veną 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą. Po PCI, jei reikia, infuzija gali trukti ne ilgiau kaip 4 val. Jei yra klinikinė būtinybė, po PCI 4–12 val. galima vėl infuzuoti mažesnę, t. y. 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozę.

Po pirminės PCI pacientą reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia miokardo išemijos ženklai ir simptomai.

Pacientai, sergantys nestabilią angina (NA) ar miokardo infarktu be ST segmento pakilimo (NSTEMI)

Pacientams, kuriems yra UVS, rekomenduojama pradinė Angiox dozė yra 0,1 mg/kg kūno svorio. Tokia dozė iš karto sušvirkščiamą į veną. Vėliau infuzuojama 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozė. Jei

pacientui buvo atliekamos medicininės procedūros, galima tęsti 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozės infuziją ne ilgiau kaip 72 valandas.

Jei pacientui bus atliekama PCI, prieš šią procedūrą reikia papildomai į veną iš karto sušvirkšti 0,5 mg/kg kūno svorio dozę bivalirudino, o procedūros metu infuzijos greitį padidinti ir lašinti 1,75 mg/kg kūno svorio/val. Jei yra klinikinių indikacijų, po PCI 4–12 val. galima vėl infuzuoti mažesnę, t. y. 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozę.

Jei pacientui bus atliekama vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (CABG) nenaudojant laikinos kardiopulmoninės jungties (*off pump*), bivalirudino infuzija į veną turi būti tęsiama iki operacijos. Prieš pat operaciją reikia iš karto suleisti 0,5 mg/kg kūno svorio dozę ir po to operacijos metu lašinti 1,75 mg/kg kūno svorio/val.

Jei pacientui bus atliekama vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (CABG) panaudojant laikiną kardiopulmoninę jungtį (*on pump*), bivalirudino infuzija į veną turi būti nutraukiama iki operacijos likus 1 valandai ir ligonis toliau turi būti gydomas nefrakcionuotu heparinu (UFH).

Tik iš karto suleidžiamos Angiox dozės saugumas ir veiksmingumas netirti, todėl taip šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama net tuo atveju, jei planuojama trumpa PCI procedūra.

Bivalirudino veiksmingumą galima įvertinti pagal aktyvinto krešėjimo laiką (ACT).

Siekiant sumažinti trumpo ACT tikimybę, prieš paskiriant ištirpintą ir praskiestą produktą reikia gerai sumaišyti ir iš karto greitai sušvirkšti į veną.

Iš karto sušvirkštus bivalirudino, po 5 min. ACT vidutiniškai būna 365 ± 100 s. Jei po 5 min. ACT yra mažesnis kaip 225 s, būtina iš karto sušvirkšti kitą 0,3 mg/kg kūno svorio dozę.

Kai ACT reikšmė didesnė kaip 225 s ir 1,75 mg/kg kūno svorio preparato infuzuojama tinkamai, toliau ACT sekti nereikia.

Arterijos movą galima pašalinti praėjus 2 val. po bivalirudino infuzijos, toliau ACT tirti nereikia.

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Angiox negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis, GFG < 30 ml/min.) ir pacientams, kurie gydomi dialize (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas, dozės ŪVS gydymui (0,1 mg/kg iš karto suleidžiama injekcija; 0,25 mg/kg/val. infuzija) keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas (GFG 30–59 ml/min.) ir atliekama PCI (nepriklausomai nuo to, ar bivalirudinu gydomas ŪVS, ar ne), būtina infuzuoti mažesnę dozę, t. y. 1,4 mg/kg kūno svorio/val. Iš karto į veną švirkščiamą tokia pati dozė, kaip ir nurodyta aukščiau esančiuose dozavimo nurodymuose PCI ar ŪVS gydyti.

PCI metu rekomenduojama stebėti pacientų, kurių inkstų funkcija nepakankama, krešėjimo laiką, pvz., aktyvintą krešėjimo laiką (ACT).

ACT būtina nustatyti penktąją minutę po iš karto sušvirkštos dozės. Jei ACT yra trumpesnis kaip 225 s, reikia iš karto sušvirkšti kitą 0,3 mg/kg dozę ir penktąją minutę po suleidimo vėl nustatyti aktyvintą krešėjimo laiką.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nereikia. Farmakokinetikos tyrimai parodė, kad kepenyse bivalirudino metabolizuojama mažai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, bivalirudino poveikio saugumas ir veiksmingumas specialiai nebuvo tiriamas.

Senyvi pacientai

Senyviems žmonėms preparato reikia vartoti atsargiai, nes dėl amžiaus jų inkstų funkcija susilpnėjusi.

Pacientai vaikai

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams aktualių Angiox indikacijų nėra.

Vartojimas kartu su kitais antikoaguliantais

STEMI pacientams, kuriems atliekama pirminė PCI, prieš hospitalizaciją būtinas įprastinis papildomas gydymas klopidogreliu ir gali reikėti anksti suleisti UFH (žr. 5.1 skyrių).

Pacientą galima pradėti gydyti Angiox praėjus 30 min. po nefrakcionuoto heparino injekcijos į veną arba praėjus 8 val. po mažos molekulinės masės heparino injekcijos po oda.

Angiox galima vartoti kartu su GP IIb/IIIa inhibitoriais. Daugiau informacijos apie bivalirudino vartojimą su GP IIb/IIIa inhibitoriumi arba be jo pateikta 5.1 skyriuje.

Vartojimo metodas

Angiox skiriamas į veną (IV).

Angiox pirmiausiai reikia ištirpinti, kad susidarytų 50 mg/ml bivalirudino tirpalas. Ištirpintą preparatą reikia dar kartą praskiesti iki 50 ml bendro tūrio, kad susidarytų 5 mg/ml bivalirudino tirpalas.

Ištirpintą ir praskiestą preparatą prieš skiriant reikia atsargiai sumaišyti.

Išsami vartojimo metodo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Angiox dozuojamas atsižvelgiant į kūno svorį; pradinė injekcija suleidžiama iš karto (greitai sušvirkščinama į veną), po to vaistinio preparato lašinama į veną.

4.3 Kontraindikacijos

Angiox draudžiama vartoti, jei yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai arba hirudinams;
- hemostazės ir (arba) negrįžtamas kraujo krešėjimo sutrikimas, todėl ligoniui prasidėjo kraujavimas arba yra padidėjęs jo pavojus;
- sunki vaistų poveikiui atspari hipertenzija;
- poūmis bakterinis endokarditas;
- sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min.) arba ligonis yra dializuojamas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Angiox neskiriama injekuoti į raumenis. Jo švirkšti į raumenis draudžiama.

Kraujavimas

Gydymo metu būtina atidžiai stebėti, ar pacientui neatsirado kraujavimo požymių arba simptomų, ypač tuo atveju, jei bivalirudinas derinamas su kitu antikoaguliantu (žr. 4.5 skyrių). Nors pacientams, kuriems atliekama PCI, kraujavimas, susijęs su bivalirudino vartojimu, daugiausiai atsiranda pradurtos arterijos vietoje, tačiau jis galimas ir bet kurioje kitoje vietoje. Hematokrito, hemoglobino arba kraujo spaudimo mažėjimas dėl nežinomos priežasties gali reikšti, kad kraujuojama. Jei pastebima ar įtariama, kad prasidėjo kraujavimas, gydymą būtina nutraukti.

Nėra žinomo bivalirudino priešnuodžio, tačiau medikamento poveikis greitai praeina ($T_{1/2}$ yra 35–40 min.).

Skyrimas kartu su trombocitų inhibitoriais arba antikoaguliantais

Tikėtina, kad kelių vaistų-antikoagulantų vartojimas gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių). Kai bivalidurinas skiriamas kartu su trombocitų inhibitoriumi arba antikoaguliantu, būtina reguliariai stebėti klinikinius ir biologinius hemostazės parametrus.

Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų varfariną vartojantiems pacientams, kurie gydomi bivalirudinu, taikyti protrombino laiko (angl. INR) stebėseną, norint užtikrinti, kad nutraukus gydymą bivalirudinu INR grįš į prieš šį gydymą buvusį lygį.

Padidėjęs organizmo jautrumas

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijų atsiranda nedažnai (nuo $> 1/1\ 000$ iki $\leq 1/100$). Tokiu atveju reikia turėti būtinų gydymo priemonių. Pacientus būtina įspėti apie ankstyvus padidėjusio jautrumo požymius, įskaitant dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, spaudimą krūtinėje, švokščiantį kvėpavimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Ištikus šokui, ligonį būtina gydyti šiuolaikinėmis įprastinėmis šoko gydymo priemonėmis. Esančio rinkoje vaistinio preparato vartojimo patirtis parodė, kad anafilaksinis šokas, sukėlęs mirtį, pasireiškė labai retai ($\leq 1/10\ 000$) (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo metu bivalirudino antikūnų atsiranda retai ir tai nesuję su klinikiniais alerginės arba anafilaksinės reakcijos požymiais. Atsargiai bivalirudino reikia vartoti anksčiau lepirudinu gydytiems pacientams, kurių organizme yra lepirudino antikūnų.

Ūminė stento trombozė

Esant STEMI pacientams, kuriems atliekama pradinė PCI ir buvo atlikta skubi pažeistos kraujagyslės revaskuliarizacija (TVR), yra pasireiškusi ūminė stento trombozė (< 24 val.) (žr. 4.8 ir 5.1 skyrių). Pacientai mažiausiai 24 val. turi būti hospitalizuoti įstaigoje, kurioje būtų įmanoma susitvarkyti su išeminėmis komplikacijomis, ir po pradinės PCI atidžiai stebimi, ar ar nepasireiškia miokardo išemijos ženklai ir simptomai.

Brachiterapija

Vartojant Angiox gama brachiterapijos procedūros metu kartais susidaro trombus.

Atliekant beta brachiterapijos procedūras Angiox reikia vartoti atsargiai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai buvo atlikti su trombocitų agregacijos inhibitoriais, įskaitant acetilsalicilo rūgštį, tiklopidiną, klopidogrelį, abciksimabą, eptifibatidą ar tirofibaną. Farmakodinaminės šių medikamentų sąveikos nepastebėta.

Angiox vartojant kartu su antikoaguliantais (heparinu, varfarinu, trombolizinio poveikio arba trombocitų agregaciją slopinančiais vaistiniais preparatais), gali didėti kraujavimo pavojus (tai tikėtina žinant šių preparatų veikimo mechanizmą).

Bivalirudino vartojant kartu su trombocitų agregaciją slopinančiais medikamentais ar antikoaguliantais, būtina reguliariai stebėti biologinius ir klinikinius hemostazės rodmenis.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie bivalirudino vartojimą nėštumo metu nėra arba jie yra riboti. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui arba postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Angiox nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai gydyti bivalirudinu būtina dėl moters klinikinės būklės.

Žindymas

Ar bivalirudino patenka į moters pieną, nežinoma. Angiox vartoti žindančiai moteriai būtina atsargiai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Visų klinikinių tyrimų metu duomenys apie kraujavimą rinkti atskirai nuo duomenų apie kitokias nepageidaujamas reakcijas. Jie apibendrinti 8 lentelėje kartu su kiekvienam tyrime naudotais kraujavimo apibūdinimais.

HORIZONS tyrimas (STEMI patyrusiems pacientams, kuriems atliekama pradinė PCI)

Duomenys apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas gauti atlikus klinikinį STEMI patyrusių pacientų, kuriems atliekama pradinė PCI, bivalirudino tyrimą: 1800 pacientų vartojo vien bivalirudino, 1802 vartojo bivalirudino ir GP IIb/IIIa inhibitoriaus. Nepageidujamų reakcijų dažniau atsirado grupėje, vartojusioje hepariną ir GP IIb/IIIa, negu grupėje, gydytoje vien bivalirudinu.

55,1% bivalirudino vartojusių pacientų atsirado bent vienas nepageidaujamas reiškinys, o 8,7% ligonių pasireiškė nepageidaujama reakcija. Pagal organų sistemų klases suskirstytos nepageidujamos reakcijos į bivalirudiną pateiktos 1 lentelėje. Per pirmąsias 24 valandas stento trombozė pasireiškė 5,1% pacientų, vartojusių bivalirudiną, ir 0,3% pacientų, vartojusių UFH ir GP IIb/IIIa inhibitorių ($p=0,0002$). Du atvejai po stento trombozės baigėsi mirtimi (po 1 atvejį kiekvienoje tyrimo atšakoje). Laikotarpyje nuo 24 valandų iki 30 dienų užfiksuotas vienas stento trombozės atvejis. 2% pacientų vartojo bivalirudiną, 1,9% vartojo UFH ir GP IIb/IIIa inhibitorių ($p=0,1553$). Po poūmės stento trombozės užfiksuota 17 mirtimi pasibaigusiu atveju, 3 grupėje, vartojusioje bivalirudiną, ir 14 grupėje, vartojusioje UFH ir GP IIb/IIIa inhibitorių. Laikotarpyje nuo 30 dienų ($p=0,3257$) ir 1-erių metų ($p=0,7754$) statistiškai svarbaus skirtumo tarp stento trombozės atvejų abiejose tyrimo atšakose neužfiksuota.

Poveikis trombocitams, kraujavimui ir krešėjimui

HORIZONS tyrimo metu užfiksuotas dažnas didelis ir nedidelis kraujavimas ($\geq 1/100$ ir $< 1/10$). Ir didelis, ir mažas kraujavimas ligoniams, gydytiems vien bivalirudinu, prasidėjo reikšmingai rečiau, nei pacientams, gydytiems heparinu kartu su GP IIb/IIIa inhibitoriumi. Didelio kraujavimo dažnis nurodytas 8 lentelėje. Didelis kraujavimas dažniausiai atsirasdavo movos dūrio vietoje. Dažniausiai hematoma dūrio vietoje buvo 5 cm ar didesnė.

HORIZONS tyrimo metu trombocitopenija atsirado 26 bivalirudinu gydytiems pacientams (1,6%) ir 67 heparinu ir GP IIb/IIIa inhibitoriumi gydomiems pacientams (3,9%). Visi pacientai tuo pačiu metu vartojo aspiriną, visi, išskyrus 1, gavo klopidogrelį, 15 pacientų dar vartojo GP IIb/IIIa inhibitorių.

1 lentelė. HORIZONS tyrimas: nepageidujamų reakcijų į vaistą duomenys

Organų sistemų klasė	Dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $\leq 1/100$)	Retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $\leq 1/1000$)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija, trombocitopenija	

Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksinę reakciją ir šoką, taip pat ir mirtinus atvejus	
Nervų sistemos sutrikimai		Intrakranialinis kraujavimas	Galvos skausmas
Širdies sutrikimai		Krūtinės angina, širdies arterijų trombozė	
Kraujagyslių sutrikimai	Didelis kraujavimas bet kurioje vietoje, įskaitant mirtinus atvejus, nedidelis kraujavimas	Hematoma, hipotenzija	Kraujagyslės pseudoaneurizma
Virškinimo trakto sutrikimai		Retroperitoninis kraujavimas, hematomezė, kraujavimas iš virškinimo trakto, melena, pykinimas	Kraujavimas iš stemplės, peritoninis kraujavimas, retroperitoninė hematoma, vėmimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Hemoptizė, epistaksė, kraujavimas iš plaučių	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Echimozė		Bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Kirkšnies skausmas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Koronarinio stento trombozė, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus. Kraujagyslių dūrio vietos hematoma. Kraujavimas kraujagyslių dūrio vietoje.		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija	Reakcija injekcijos vietoje

ACUITY tyrimas (pacientai, sergantys su nestabiliąja angina (NA) ar miokardo infarktu be ST segmento pakilimo (NSTEMI))

Duomenys apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas gauti atlikus klinikinį bivalirudino tyrimą, kuriame dalyvavo 13 819 pacientai, sergantys ŪVS (4612 vartojo vien bivalirudino, 4604 vartojo bivalirudino ir GP IIb/IIIa inhibitoriaus, o 4603 buvo gydomi nefrakcionuotu heparinu ar enoksaparinu bei GP IIb/IIIa inhibitoriumi). Nepageidaujamų reakcijų ir bivalirudino, ir lyginamojoje heparino

grupėje dažniau atsirado moterims bei vyresniems kaip 65 metų pacientams nei vyrams ar jaunesniems pacientams.

Maždaug 23,3% bivalirudino vartojusių pacientų atsirado bent vienas nepageidaujamas reiškinys, o 2,1% ligonių pasireiškė nepageidaujama reakcija. Pagal organų sistemų klases suskirstytos nepageidaujamos reakcijos į bivalirudiną pateiktos 2 lentelėje.

Poveikis trombocitams, kraujavimui ir krešėjimui

ACUITY tyrimo metu duomenys apie kraujavimą rinkti atskirai nuo duomenų apie kitokias nepageidaujamas reakcijas.

ACUITY tyrimo metu laikoma, kad kraujavimas buvo didelis, jei atitiko bent vieną kriterijų: jei buvo intrakraninis, retroperitoninis arba intraokulinis, jei kraujavo iš dūrio vietos ir reikėjo atlikti radiologinę ar chirurginę intervenciją, jei hematoma dūrio vietoje buvo 5 cm ar didesnė, jei hemoglobino koncentracija sumažėjo 4 g/dl arba daugiau, o kraujavimo vietos nenustatyta, jei hemoglobino koncentracija sumažėjo 3 g/dl arba daugiau, o kraujavimo vieta nustatyta, jei dėl kraujavimo reikėjo kartotinai operuoti arba perpilti bet kokio kraujo preparato. Bet koks kraujavimas, neatitinkantis didelio kraujavimo kriterijų, buvo laikomas nedideliu. Nedidelis kraujavimas atsiradavo labai dažnai ($\geq 1/10$), didelis kraujavimas – dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Didelio kraujavimo dažnis nurodytas 8 lentelėje ITT populiacijai ir 10 lentelėje protokolo populiacijai (pacientams, vartojantiems kaptopidogrelį ir aspiriną). Ir didelis, ir mažas kraujavimas ligoniams, gydytiems vien bivalirudinu, prasidėjo reikšmingai rečiau, nei pacientams, gydytiems heparinu kartu su GP IIb/IIIa inhibitoriumi ar bivalirudinu kartu su GP IIb/IIIa inhibitoriumi. Panašus kraujavimo dažnumo sumažėjimas pastebėtas ir pacientams, kuriems heparinu paremtas gydymas buvo pakeistas gydymu bivalirudinu (N = 2078).

Didelis kraujavimas dažniausiai atsiradavo movos dūrio vietoje. Kitos (retesnės) kraujavimo vietos, kai kraujavimo dažnumas buvo didesnis kaip 0,1% (nedažnas), buvo „kitos“ dūrio vietos, retroperitoninis tarpas, virškinimo traktas, ausys, nosis ir gerklė.

ACUITY tyrimo metu trombocitopenija atsirado 10 bivalirudinu gydytų pacientų (0,1%). Dauguma jų tuo pačiu metu vartojo acetilsalicilo rūgšties ir klopidoogrelį, be to, 6 iš 10 pacientų dar vartojo GP IIb/IIIa inhibitorių. Nė vienas iš šių ligonių nemirė.

2 lentelė. ACUITY tyrimas: nepageidaujamų reakcijų duomenys

Organų sistemų klasė	Labai dažnos ($\geq 1/10$)	Dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $\leq 1/100$)	Retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $\leq 1/1000$)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			TNS padidėjimas, trombocitopenija, anemija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksinę reakciją ir šoką, taip pat ir mirtinus atvejus	
Nervų sistemos sutrikimai			Galvos skausmas	Intrakranialinis kraujavimas
Ausų ir labirintų sutrikimai				Kraujavimas iš ausies
Širdies sutrikimai				Bradikardija, perikardo kraujavimas

Kraujagyslių sutrikimai	Mažas kraujavimas bet kurioje vietoje	Didelis kraujavimas bet kurioje vietoje, įskaitant mirtinus atvejus, trombozė, įskaitant mirtinus atvejus	Hipotenzija	Kraujagyslės pseudoaneurizma
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Epistaksė	Gerklės kraujavimas, hemoptizė
Virškinimo trakto sutrikimai			Kraujavimas iš virškinimo trakto, dantų kraujavimas, pykinimas, retroperitoninis kraujavimas, melena, vėmimas	Hematemazė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Echimozė		Dilgėlinė, bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Krūtinės skausmas, nugaros skausmas, kirkšnies skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Hematurija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujagyslių dūrio vietos kraujavimas, kraujagyslių dūrio vietos hematoma < 5 cm		Kraujagyslių dūrio vietos hematoma < 5 cm	Reakcija injekcijos vietoje

REPLACE-2 tyrimas (pacientams, kuriems buvo atliekama PCI)

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant bivalirudino klinikinį tyrimą REPLACE-2. Tyrime dalyvavo 6000 pacientų, kuriems buvo atliekama PCI. Pusė pacientų gydyti bivalirudinu. Tiek bivalirudinu, tiek heparinu gydytoms moterims ir vyresniems kaip 65 metų pacientams nepageidujami reiškiniai buvo dažnesni nei vyrams arba jaunesniems pacientams.

Maždaug 30% pacientų, gydytų bivalirudinu, pasireiškė mažiausiai vienas nepageidujamas reiškinys, 3% – nepageidujama reakcija. Pagal organų klases suskirstytos nepageidujamos reakcijos į bivalirudiną išvardytos 3 lentelėje.

Trombocitai, kraujavimas ir krešėjimas

REPLACE-2 tyrimo metu informacija apie kraujavimą buvo surinkta atskirai nuo informacijos apie nepageidujamus reiškinius. 8 lentelėje nurodyti atrinktų ir gydytų pacientų didelio kraujavimo dažniai.

Laikoma, kad kraujavimas buvo didelis, jei buvo intrakraninis ar retroperitoninis, reikėjo perpilti bent du kraujo arba eritrocitų masės tūrio vienetus arba jei hemoglobino sumažėjo daugiau kaip 3 g/dl arba kai hemoglobino sumažėjo daugiau kaip 4 g/dl (arba 12% nuo hematokrito rodmens), o kraujavimo

vietos nenustatyta. Bet koks kraujavimas, neatitinkantis didelio kraujavimo kriterijų, buvo apibūdinamas kaip nedidelis kraujavimas. Mažas kraujavimas buvo labai dažnas ($\geq 1/10$), didelis kraujavimas – dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Ir didelis, ir mažas kraujavimas prasidėjo reikšmingai rečiau pacientams, gydytiems bivalirudinu, nei lyginimo grupės ligoniams, gydytiems heparinu kartu su GP IIb/IIIa inhibitoriumi. Dažniausiai didelis kraujavimas atsirado arterijos movos dūrio vietoje. Kitos (retesnės) kraujavimo vietos, kai kraujavimo dažnumas buvo didesnis kaip 0,1% (nedažnas), buvo „kitos“ dūrio vietos, retroperitoninis tarpas, virškinimo traktas, ausys, nosis ir gerklė.

REPLACE-2 tyrime 20 bivalirudinu gydytų pacientų (0,7%) pasireiškė trombocitopenija. Didžioji dalis tokių pacientų kartu taip pat vartojo aspiriną ir klopidoogrelį, 10 iš 20 pacientų taip pat vartojo GP IIb/IIIa inhibitorių. Nei vienas iš šių atvejų nesibaigė mirtimi.

3 lentelė. REPLACE-2 tyrimas: nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnos ($\geq 1/10$)	Dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $\leq 1/100$)	Retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $\leq 1/1000$)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksinę reakciją ir šoką, taip pat ir mirtinus atvejus	
Nervų sistemos sutrikimai			Galvos skausmas	Intrakranialinis kraujavimas
Ausų ir labirintų sutrikimai				Kraujavimas iš ausies
Širdies sutrikimai			Krūtinės angina, perikardo kraujavimas, ventrikulinė tachikardija, bradikardija	
Kraujagyslių sutrikimai	Mažas kraujavimas bet kurioje vietoje	Didelis kraujavimas bet kurioje vietoje, įskaitant mirtinus atvejus, trombozę, įskaitant mirtinus atvejus	Hipotenzija, kraujagyslių sutrikimai, kraujagyslių anomalija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Epistaksė, gerklės kraujavimas, dusulys, hemoptizė	

Virškinimo trakto sutrikimai			Pykinimas, dantenų kraujavimas, vėmimas, retroperitoninis kraujavimas, kraujavimas iš virškinimo trakto	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Bėrimas, dilgėlinė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Nugaros skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Hematurija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Kraujagyslių dūrio vietos kraujavimas, injekcijos vietos skausmas, krūtinės skausmas, dūrio vietos kraujavimas	

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo perdozavimo atvejų, kai rekomenduojama dozė buvo viršyta iki 10 kartų. Buvo pranešimų apie ne didesnės kaip 7,5 mg/kg kūno svorio vienkartinės bivalirudino dozės suvartojimą. Kai kuriais perdozavimo atvejais pasireiškė kraujavimas.

Jei bivalirudino perdozuojama, jo vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir pacientą nuolat atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo požymių.

Didelio kraujavimo atveju bivalirudino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Ar yra bivalirudino priešnuodis, nežinoma, tačiau medikamentą iš organizmo galima pašalinti hemodialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC kodas – B01AE06.

Angiox sudėtyje yra bivalirudino – tiesioginio specifinio trombino inhibitoriaus, kuris tiesiogiai jungiasi prie trombino katalizinės ir anijonus prijungiančios išorinės vietos skystoje fazėje ir krešulyje.

Atsirandant trombai, trombinas daro svarbiausią poveikį: suskaido fibrinogeną į fibrino monomerus ir aktyvina XIII faktoriaus virtimą XIIIa faktoriumi. Jis padeda atsirasti kovalentinių kryžminių fibrino jungčių tinklui, kuris stabilizuoja trombą. Be to, trombinas aktyvina faktorius V ir VIII, kurie skatina tolesnį trombino atsiradimą, ir aktyvina trombocitus, stimuliuodamas jų agregaciją bei granulų išsiskyrimą. Bivalirudinas slopina kiekvieną trombino sukeltą poveikį.

Bivalirudino prisijungimas prie trombino yra laikinas, todėl veikimas trumpas, kadangi trombinas lėtai jį bei Arg₃-Pro₄ jungtį skaldo, dėl to trombino aktyviosios dalies funkcija atsinaujina. Vadinasi, iš pradžių bivalirudinas veikia kaip visiškas nekonkurencinis trombino inhibitorius, bet po tam tikro

laiko virsta konkurenciniu inhibitoriumi, įgalinančiu pradžioje nuslopintas trombino molekules sąveikauti su kitais krešėjimo substratais ir jei reikia, sukelti krešėjimą.

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad bivalirudinas slopina tiek tirpųjį (laisvąjį), tiek su krešuliu susijusį trombiną. Bivalirudinas išlieka aktyvus ir jo negali neutralizuoti iš trombocitų atsipalaiduojančios medžiagos.

Be to, tyrimai *in vitro* parodė, kad normalioje žmogaus plazmoje bivalirudinas priklausomai nuo koncentracijos ilgina aktyvintą dalinį tromboplastino laiką (aPTT), trombino laiką (TT) ir protrombino laiką (PT), taip pat neskatina agregacijos trombocitų, veikiamų, heparino sukelta trombocitopenija arba tromboziniu sindromu (HIT/HITTS) sirgusių pacientų serumo.

Sveikiems savanoriams bei ligoniams bivalirudinas sukėlė nuo dozės ir koncentracijos priklausomą antikoaguliaciją, kurios požymiai yra: pailgėjęs ACT, aPTT, PT, INR ir TT. Į veną suleisto bivalirudino išmatuojamas antikoaguliacinis aktyvumas atsiranda per keletą minučių.

Farmakodinaminį bivalirudino poveikį galima įvertinti antikoaguliacinio veiksmingumo tyrimais, įskaitant ACT. ACT teigiamai koreliuoja su pavartota bivalirudino doze ir jo koncentracija plazmoje. Tyrimai su 366 pacientais parodė, kad kartu vartojant GP IIb/IIIa inhibitorių ACT nekinta.

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad PCI procedūros metu bivalirudinas sukelia pakankamą antikoaguliacinį poveikį.

HORIZONS tyrimas (STEMI patyrusiems pacientams, kuriems atliekama pradinė PCI)

HORIZONS tyrimas buvo perspektyvusis daugiacentris atsitiktinių imčių viengybai koduotas tyrimas, skirtas nustatyti bivalirudino saugumą ir poveikį pacientams su STEMI, kuriems atliekama pirminė PCI, su stento implantavimu naudojant arba paklitakseliu impregnuotą lėto poveikio stentą (TAXUS™), arba kitokį identišką nedengtą metalinį stentą (Express2™). Atsitiktinai parinkti 3602 pacientai gavo arba bivalirudino (1800 pacientų), arba nefrakcionuoto heparino su GP IIb/IIIa inhibitoriumi (1802 pacientai). Visi pacientai gavo aspirimo ir klopidoirelio, du trečdaliai tyrimo dalyvių (apie 64 %) gavo 600 mg klopidoirelio dozę, vienas trečdalis – 300 mg klopidoirelio dozę. Maždaug 66 % pacientų iš anksto buvo gydomi nefrakcionuotu heparinu.

HORIZONS tyrime naudota tokia pati bivalirudino doze kaip ir REPLACE-2 tyrime (0,75 mg/kg kūno svorio ir 1,75 mg/kg kūno svorio/val. injekcija). 92,9 % pacientų pirminė PCI buvo taikoma kaip pirmasis gydymas.

4 lentelėje pateikti HORIZONS tyrimo metu po 30 dienų gauti visos atrinktų gydyti pacientų populiacijos duomenys ir analizė. Po 1 metų gauti rezultatai atitiko rezultatus gautus po 30 dienų.

HORIZONS tyrimo kraujavimo sutrikimai ir vertinamosios baigties rezultatai pateikti 8 lentelėje.

4 lentelė. HORIZONS tyrimo rezultatai po 30 dienų (visa atrinktų gydyti pacientų populiacija)

Vertinamoji baigtis	Bivalirudinas (%)	Nefrakcionuotas heparinas + GP IIb/IIIa inhibitorius (%)	Rizikos skirtumas [95 % PI]	p reikšmė*
	N = 1800	N = 1802		
30 dienų				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Stiprus kraujavimas ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Išeminiai sutrikimai				
Mirtis	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Pasikartojęs infarktas	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Išeminė gydytos kraujagyslės revaskuliarizacija	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Insultas	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Pagrindinė p reikšmė. ¹ Didžiosios širdies komplikacijos ar išeminiai reiškiniai (MACE) buvo apibrėžtos kaip bet kuris iš šių įvykių: mirtis, pasikartojęs infarktas, insultas, išeminė gydytos kraujagyslės revaskuliarizacija.

² Stiprus kraujavimas buvo apibrėžtas pagal ACUITY kraujavimo vertinimą.

ACUITY tyrimas (pacientai, sirge nestabiliąja angina (NA) ar miokardo infarktu be ST segmento pakilimo (NSTEMI))

ACUITY buvo žvalgomasis atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kurio metu 13 819 pacientų, kuriems buvo didelė ŪVS rizika, vartojo bivalirudino (kartu vartota GP IIb/IIIa inhibitorių arba jų nevertota – atitinkamai B ir C grupė) arba enoksaparino ar nefrakcionuoto heparino ir GP IIb/IIIa inhibitorių (A grupė).

ACUITY tyrimo B ir C grupių pacientams buvo rekomenduojama po atsitiktinių imčių sudarymo iš karto sušvirkšti į veną 0,1 mg/kg kūno svorio bivalirudino dozę, o po to angiografijos laikotarpiu ar atsižvelgiant į klinikinę būklę preparato nuolat infuzuoti 0,25 mg/kg kūno svorio/val. greičiu.

Pacientams, kuriems buvo atliekama PCI, iš karto į veną buvo sušvirkščiamą papildoma 0,5 mg/kg kūno svorio bivalirudino dozė, o intraveninės infuzijos greitis buvo didinamas iki 1,75 mg/kg kūno svorio/val.

ACUITY tyrimo A grupės pacientams, NFH ar enoksaparino buvo švirkščiamą atsižvelgiant į aktualias ligonių, kuriems yra NA ar MIBSTP, ŪVS gydymo gaires. Atsitiktinai parinkus, A ir B grupių pacientai dar vartojo GP IIb/IIIa inhibitorių arba iš karto po atsitiktinių imčių sudarymo (prieš angiografiją), arba PCI metu. Iš viso 356 (7,7%) C grupės pacientų dar vartojo GP IIb/IIIa inhibitorių.

ACUITY tyrime dalyvavę didelės rizikos pacientai, kuriems per 72 val. reikėjo atlikti angiografiją, buvo vienodai pasiskirstę trijose gydymo grupėse. Maždaug 77% ligonių buvo pasikartojanti išemija, maždaug 70% – dinaminių EKG pokyčių ar širdies būklę atspindinčių rodmenų kiekio padidėjimas, maždaug 28% sirgo diabetu, o maždaug 99% angiografija atlikta per 72 val.

Po angiografinio ištyrimo pacientams buvo taikomas gydymas vaistiniaisiais preparatais (33%), PCI (56%) arba CABG (11%). Papildomi šio tyrimo metu vartoti vaistiniai preparatai, slopinantys trombocitų agregaciją, buvo aspirinas ir klopidogrelis.

5 ir 6 lentelėse pateikti pagrindiniai ACUITY tyrimo metu po 30 dienų bei 1 metų stebėjimo gauti visos (ITT) populiacijos bei pacientų, kurie vartojo aspirino ir klopidogrelio kaip buvo numatyta protokole (prieš angiografiją ar PCI), duomenys bei jų analizė.

5 lentelė. ACUITY tyrimas: kombinuotos išeminės vertinamosios baigties bei jos komponentų rizikos skirtumas po 30 dienų bei 1 metų (visa (ITT) populiacija)

	Visa populiacija (ITT)				
	A grupė UFH/enoks +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=4603) %	B grupė bival +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=4604) %	B – A Rizikos skirt. (95% PI)	C grupė Vien bival (N=4612) %	C – A Rizikos skirt. (95% PI)
30 dienų					
Kombinuot a vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Mirtis	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)
Neplanuota revask.	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 metai					
Kombinuot a vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Mirtis	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)
Neplanuota revask.	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

6 lentelė. ACUITY tyrimas: kombinuotos išeminės vertinamosios baigties bei jos komponentų rizikos skirtumas po 30 dienų bei 1 metų (pacientai, kurie vartojo aspirino ir klopido grelio kaip numatyta protokole) *

	Pacientai, kurie vartojo aspirino ir klopido grelio kaip numatyta protokole				
	A grupė UFH/enoks +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=2842) %	B grupė bival +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=2924) %	B – A Rizikos skirt. (95% PI)	C grupė Vien bival (N=2911) %	C – A Rizikos skirt. (95% PI)
30 dienų					
Kombinuot a vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Mirtis	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)
Neplanuota revask.	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 metai					
Kombinuot a vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Mirtis	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)
Neplanuota revask.	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopido grelio vartota prieš angiografiją ar PCI

Pagal ACUITY ir TIMI vertinimą iki 30 dienos pasireiškę kraujavimo sutrikimai visai atrinktų gydyti pacientų (ITT) populiacijai, pateikti 8 lentelėje. Pagal ACUITY ir TIMI vertinimą iki 30 dienos pasireiškę kraujavimo sutrikimai pagal protokolą gydytų pacientų populiacijoje, pateikti 9 lentelėje. Bivaldirino pranašumas prieš UFH/enoksipariną su GP IIb/IIIa inhibitorių lyginant kraujavimo sutrikimus buvo užfiksuotas tik pacientams, kurie vartojo tik bivalirudiną.

REPLACE-2 tyrimas (pacientams su PCI)

Daugiau kaip 6 000 ligonių, atrinktų atsitiktinių imčių dvigubai koduotu metodu, buvo atliekama PCI (REPLACE-2). 30 dienų tyrimo baigties rezultatai, nusakomi 3 ar 4 vertinimo kriterijais, pateikti 7 lentelėje. REPLACE-2 kraujavimo sutrikimai ir vertinamosios baigties rezultatai pateikti 8 lentelėje.

7 lentelė. REPLACE-2 tyrimo rezultatai: 30 dienos vertinamosios baigties duomenys (atrinktų gydyti ir gydytų pagal protokolą populiacijos)

Vertinamoji baigtis	Atrinkti gydyti pacientai (angl. <i>Intent-to-treat</i>)		Gydyti pagal protokolą	
	Bivalirudinas (N = 2994) %	Heparinas ir GP IIb/IIIa inhibitoriai (N = 3008) %	Bivalirudinas (N = 2902) %	Heparinas ir GP IIb/IIIa inhibitoriai (N = 2882) %
Vertinimas pagal keturis kriterijus	9,2	10,0	9,2	10,0
Vertinimas pagal tris kriterijus*	7,6	7,1	7,8	7,1
Kriterijai:				
Mirtis	0,2	0,4	0,2	0,4
Miokardo infarktas	7,0	6,2	7,1	6,4
Didelis kraujavimas** (nustatytas ne pagal TIMI kriterijus, žr. 4.8 skyrių)	2,4	4,1	2,2	4,0
Neatidėliotina revaskularizacija	1,2	1,4	1,2	1,3

* išskyrus didelį kraujavimą. ** p < 0,001

8 lentelė. Stiprus kraujavimo sutrikimai, pasireiškę bivalirudino klinikiniuose tyrimuose iki 30 dienos ITT populiacijose

	Bivalirudinas (%)			Bivalirudinas+ GP IIb/IIIa inhibitorius (%)	UFH/Enoksiparinas ¹ + GP IIb/IIIa inhibitorius (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 4604	N = 3008	N = 4603
Stiprus kraujavimas, kaip numatyta protokole	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI Stiprus kraujavimas (ne CABG)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoksiparinas palyginimui buvo naudojamas tik ACUITY tyrime.

9 lentelė. ACUITY tyrimas: kraujavimo sutrikimai, pasireiškę iki 30 dienos pacientams, kurie vartojo aspirino ir klopidogrelio kaip numatyta protokole*

	UFH/enoksiparinas + GP IIb/IIIa inhibitorius (N=2842) %	Bivalirudinas + GP IIb/IIIa inhibitorius (N=2924) %	Tik bivalirudinas (N=2911) %
Stiprus kraujavimas pagal ACUITY skalę	5,9	5,4	3,1
Stiprus kraujavimas pagal TIMI skalę	1,9	1,9	0,8

* klopidogrelio vartota prieš angiografiją ar PCI

Kraujavimo apibūdinimai

REPLACE-2 tyrimo metu kraujavimas buvo laikomas dideliu, jei atitiko bent vieną kriterijų: jei buvo intrakranialinis, retroperitoninis arba intraokulinis, jei dėl netekto kraujo reikėjo atlikti mažiausiai dviejų vienetų kraujo arba raudonųjų kraujo kūnelių perpylimą, jei dėl kraujavimo hemoglobino koncentracija sumažėjo 3 g/dl ar daugiau, jei hemoglobino koncentracija sumažėjo 4 g/dl ar daugiau (arba 12 % hematokrito), o kraujavimo vieta nenustatyta. **ACUITY** tyrimo metu **kraujavimas buvo laikomas dideliu**, jei atitiko bent vieną kriterijų: jei buvo intrakranialinis, retroperitoninis arba intraokulinis, jei kraujavo iš punkcijos vietos ir reikėjo atlikti radiologinę ar chirurginę intervenciją, jei hematoma dūrio vietoje buvo ≥ 5 cm, jei hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 4 g/dl, o kraujavimo vietos nenustatyta, jei hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 3 g/dl, o kraujavimo vieta nustatyta, jei dėl kraujavimo reikėjo pakartotinai operuoti arba jei reikėjo perpilti bet kokio kraujo preparato.

HORIZONS tyrimo metu **didelis kraujavimas** buvo vertinamas pagal ACUITY skalę. Pagal **TIMI** kriterijus **kraujavimas laikomas dideliu**, jei yra intrakranialinis arba jei hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 5 g/dl.

Heparino sukelta trombocitopenija (HIT) ir heparino sukeltas trombocitopenijos ir trombozės sindromas (HIT/HITTS)

Nedidelio skaičiaus pacientų klinikiniais tyrimais gauta mažai informacijos apie Angiox vartojimą ligoniams, sergantiems HIT/HITTS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tyrimai parodė, kad pacientų, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų procedūra ar kuriems buvo ŪVS, organizme bivalirudino farmakokinetika yra linijinė.

Absorbcija

Suleisto į veną bivalirudino biologinis pasisavinimas yra staigus ir visiškas.

Po nuolatinės bivalirudino 2,5 mg/kg kūno svorio per valandą intraveninės infuzijos jo vidutinė pusiausvyrinė koncentracija yra 12,4 µg/ml.

Pasiskirstymas

Bivalirudinas greitai pasiskirsto plazmoje ir neląsteliniam skystyje. Pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris yra 0,1 l/kg kūno svorio. Bivalirudinas nesijungia prie plazmos baltymų (išskyrus trombiną) arba raudonųjų kraujo ląstelių.

Biotransformacija

Kadangi bivalirudinas yra peptidas, manoma, kad jis katabolizuojamas į jį sudarančias aminorūgštis, kurios toliau kartotinai panaudojamos organizme. Bivalirudiną metabolizuoja proteazės, įskaitant trombiną. Pirminis metabolitas, atsirandantis trombinui nutraukus galinės azoto grandinės Arg₃ - Pro₄ jungtį, yra neaktyvus, nes netenka afiniteto aktyviajai katalizinei trombino daliai. Apie 20% nepakitusio bivalirudino išsiskiria su šlapimu.

Išsiskyrimas

Vaistinio preparato suleidus į veną, koncentracijos ir laiko santykis yra gerai apibūdinamas dviejų skyrių modeliu. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme preparato išsiskyrimo galutinis pusinės eliminacijos periodas yra 25 ± 12 minutės, o klirensas yra maždaug $3,4 \pm 0,5$ ml/min./kg kūno svorio.

Kepenų funkcijos nepakankamumas

Ligonių, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme bivalirudino farmakokinetika netirta, tačiau ji kisti neturėtų, nes kepenų fermentai, pvz., citochromo P-450 izofermentai bivalirudino nemetabolizuoja.

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Sisteminio bivalirudino klirensas mažėjimas priklauso nuo glomerulų filtracijos greičio (GFG). Ligonių, kurių inkstų funkcija normali ir kurių jos sutrikimas yra nesunkus, bivalirudino klirensas yra panašus. Jei inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus, klirensas sumažėja apie 20 %, dializuojamiems ligoniams – 80 % (10 lentelė).

10 lentelė. Ligonių, kurių inkstų funkcija normali arba sutrikusi, farmakokinetiniai duomenys

Inkstų funkcija (GFG)	Klirensas (ml/min./kg kūno svorio)	Pusinės eliminacijos periodas (min.)
Inkstų funkcija nesutrikusi (≥ 90 ml/min.)	3,4	25
Nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (60–89 ml/min.)	3,4	22
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (30–59 ml/min.)	2,7	34
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (10–29 ml/min.)	2,8	57
Dializuojamieji ligoniai (ne dializės metu)	1,0	3,5 valandos

Jeigu paciento inkstų funkcija nepakankama, Angiox vartojimo laikotarpiu būtina nuolat sekti krešėjimo rodmenis, pvz., ACT.

Pagyvenę žmonės

Pagyvenusių žmonių organizme preparato farmakokinetika buvo įvertinta atsižvelgiant į inkstų farmakokinetikos tyrimo duomenis. Šiems ligoniams dozę mažinti reikia atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Bivalirudino farmakokinetikai žmogaus lytis įtakos nedaro.

Svoris

Bivalirudino dozė (mg/kg) koreguojama, atsižvelgiant į paciento svorį.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparato vartojant kartotinai arba nepertraukiamai (nuo 1 dienos iki 4 savaičių, kai gyvūno organizmą veikė vaisto koncentracija, netgi 10 kartų didesnė už gydomąją pusiausvyrinę koncentraciją) pasireiškė tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Lyginant vienkartinės ir kartotinių dozių sukeltą poveikį, nustatyta, kad toksinis poveikis pirmiausia susijęs su vartojimo

trukme. Ir pirminis, ir antrinis nepageidaujamas poveikis, atsiradęs dėl labai didelio farmakologinio aktyvumo, buvo trumpalaikis. Jei medikamento ekspozicija trumpa, panaši kaip vartojant kliniškai, nepageidaujamo poveikio, kuris galėtų atsirasti dėl ilgo fiziologinio streso, kaip reakcijos į nehomeostazinę krešėjimo būklę, nepastebėta net vartojant daug didesnes dozes.

Bivalirudinas skirtas vartoti trumpai, todėl ilgalaikio kancerogeninio bivalirudino poveikio tyrimų duomenų nėra. Tačiau įprastiniais tyrimais nustatyta, kad bivalirudinas mutageninio ar klastogeninio poveikio nesukelia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio hidroksido tirpalas (pH koreguoti).

6.2 Nesuderinamumas

Į tą pačią intraveninės infuzijos žarnelę, kuria injekuojama bivalirudino, draudžiama leisti toliau išvardytų vaistinių preparatų: alteplazės, amiodarono hidrochlorido, amfotericino B, chlorpromazino hidrochlorido, diazepamo, prochlorperazino edisilato, reteplazės, streptokinazės ir vankomicino hidrochlorido, kadangi medikamentas gali padrumstėti, jame gali atsirasti labai mažų dalelių arba didelių nuosėdų.

Toliau išvardyti šeši vaistiniai preparatai, vartojami tam tikromis dozėmis (koncentracijomis), yra nesuderinami su bivalirudinu. 11 lentelėje pateiktos žinomos šių preparatų koncentracijos, kurios yra suderinamos arba nesuderinamos su bivalirudinu. Vaistiniai preparatai, nesuderinami su bivalirudinu didesnėmis dozėmis, yra šie: dobutamino hidrochloridas, famotidinas, haloperidolio laktatas, labetalolio hidrochloridas, lorazepamas ir prometazino hidrochloridas HC1.

11 lentelė. Vaistiniai preparatai ir jų dozių (koncentracijų) nesuderinamumas su bivalirudinu.

Vaistiniai preparatai ir jų dozės (koncentracijos) incompatibilities	Suderinamos koncentracijos	Nesuderinamos koncentracijos
Dobutamino hidrochloridas	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidinas	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidolio laktatas	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolio hidrochloridas	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepamas	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazino hidrochloridas	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Ištirpinto preparato cheminis ir fizikinis stabilumas 2–8 °C temperatūroje išlieka 24 valandas.

Atskiesto tirpalo cheminis ir fizikinis stabilumas 25 °C temperatūroje išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu preparatą būtina vartoti nedelsiant. Jei tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako gydantis gydytojas; paprastai vaistinį preparatą reikia laikyti 2–8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, nebent medžiaga buvo ištirpinta ir atskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Liofilizuoti milteliai: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Ištirpintas preparatas: laikyti šaldytuve (2–8 °C). Negalima užšaldyti.

Atskiestas tirpalas: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Angiox liofilizuoti milteliai tiekiami 10 ml vienkartiniais stikliniais (I tipo) buteliukais, užkimštais butilo gumos kamšteliais, sandariai padengtu gofruotu aliuminio gaubteliais.

Pakuotėje yra 2 arba 10 Angiox buteliukų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo instrukcija

Angiox tirpalą ruošiant ir vartojant, būtina laikytis aseptikos taisyklių.

Į buteliuką, kuriame yra Angiox miltelių, reikia suleisti 5 ml sterilaus injekcinio vandens ir švelniai jį sukioti tol, kol milteliai visiškai ištirps ir tirpalas taps skaidrus.

Po to ištraukti iš buteliuko 5 ml tirpalą ir atskiesti 50 ml 5% gliukozės injekcinio tirpalo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Gauta tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

Miltelius ištirpinus ir tirpalą atskiedus, būtina apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių, ar nepakito spalva. Jei atsiranda kietųjų dalelių, tirpalo vartoti draudžiama.

Miltelius ištirpinus ir tirpalą atskiedus, tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalescencinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/289/001-002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2004-09-20/2009-09-20

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2009-11

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistinį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Vokietija

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

- **KITOS SĄLYGOS**

Rizikos valdymo planas

RTT įpareigojamas atlikti tyrimus bei papildomus su farmakologiniu budrumu susijusius veiksmus, išvardytus farmakologinio budrumo plane, kaip numatyta 8 rizikos valdymo plano (RVP) versijoje, esančioje rinkodaros teisės 1.8.2 modulyje, bei vėlesniuose RVP papildymuose, kuriems pritarė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

Kaip kad nurodyta CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos gairėse, atnaujintas RVP turi būti pateiktas tuo pat metu, kaip ir kitas periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas:

- jei gaunama naujos informacijos, kuri gali turėti įtakos galiojančiai saugumo specifikacijai, farmakologinio budrumo planui arba riziką mažinantiems veiksams;
- per 60 dienų po to, kai pasiekiami svarbūs farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo etapai;
- jei pareikalauja Europos vaistų agentūra (EMA).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ PAKUOTĖ (2 BUTELIUKAI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Angiox 250 mg milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui
Bivalirudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 250 mg bivalirudino.
1 ml paruošto tirpalo yra 50 mg bivalirudino.
1 ml atskiesto tirpalo yra 5 mg bivalirudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, 2 % natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui
2 buteliukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm} [metai, mėnuo]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Liofilizuoti milteliai: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruoštą tirpalą reikia laikyti šaldytuve (2–8 °C). Negalima užšaldyti.

Atskiestą tirpalą reikia laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia sunaikinti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/289/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ (10 BUTELIUKŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Angiox 250 mg milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui
Bivalirudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 250 mg bivalirudino.
1 ml paruošto tirpalo yra 50 mg bivalirudino.
1 ml atskiesto tirpalo yra 5 mg bivalirudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, 2 % natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui
10 buteliukų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm} [metai, mėnuo]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Liofilizuoti milteliai: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruoštą tirpalą reikia laikyti šaldytuve (2–8 °C). Negalima užšaldyti.

Atskiestą tirpalą reikia laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia sunaikinti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/289/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Angiox 250 mg milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui
bivalirudinas
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm} [*metai, mėnuo*]

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Angiox 250 mg milteliai koncentratui injekciniam arba infuziniam tirpalui Bivalirudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Angiox ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Angiox
3. Kaip vartoti Angiox
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Angiox
6. Kita informacija

1. KAS YRA ANGIOX IR KAM JIS VARTOJAMAS

Angiox sudėtyje yra medžiagos, vadinamos bivalirudinu, kuris yra antitrombozinio poveikio vaistinis preparatas. Tokie vaistai apsaugo nuo kraujo krešulių atsiradimo (trombozės).

Angiox vartojamas:

- pasireiškus širdies ligos sukeltam krūtinės skausmui (ūminiam vainikiniam sindromui – ŪVS);
- ligonių, kuriems atliekama chirurginė procedūra kraujagyslių užsikimšimui šalinti (angioplastika ir (arba) perkutaninė (t. y. atliekama per odą) vainikinių kraujagyslių procedūra (PCI).

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ANGIOX

Angiox vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bivalirudinui arba bet kuriai pagalbinei Angiox medžiagai (pagalbinės medžiagos išvardytos 6 skyriuje) arba hirudinams;
- jeigu kraujuoja arba neseniai kraujavo iš skrandžio, žarnų, šlapimo pūslės arba kitų organų, pvz., išmatose arba šlapime dėl neaiškių priežasčių atsirado kraujo (išskyrus menstruacijų kraujavimą);
- jeigu Jums yra arba buvo kraujo krešėjimo sutrikimų (yra per mažai trombocitų);
- jeigu yra labai padidėjęs kraujo spaudimas;
- jei yra širdies audinių infekcija;
- jei sergate sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba Jums reikalinga dializė.

Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu prasideda kraujavimas (jei taip atsitiktų, gydymą Angiox reikės nutraukti). Gydymo laikotarpiu gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda kraujavimo požymių,
- jei anksčiau gydėtės vaistais, panašiais į Angiox (pvz., lepirudinu),
- prieš pradėdamas injekciją arba infuziją, gydytojas paaiškins, kokie yra alerginės reakcijos požymiai. Tokia reakcija ištinka retai (pasireiškia 1–10 iš 10 000 vaistą vartojusių pacientų),

- jeigu Jums taikomas spindulinis širdį krauju aprūpinančių kraujagyslių gydymas (toks gydymas vadinamas beta arba gama brachiterapija),
- jeigu Jūs esate vaikas (jaunesnis kaip 18 metų), nes šis vaistas Jums netinka.

Kitų vaistų vartojimas

Pasakykite gydytojui, jei:

- vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto;
- vartojate kraują skystinančių vaistų (antikoagulantų, pvz., varfariną) arba vaistų, neleidžiančių susidaryti kraujo krešuliams.

Šie vaistai, vartojami kartu su Angiox, gali didinti šalutinio poveikio, pvz., kraujavimo, pavojų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Privalote pasakyti gydytojui, jei:

- esate ar manote, kad esate, nėščia;
- planuojate pastoti;
- maitinate krūtimi.

Nėštumo metu negalima vartoti Angiox, išskyrus tik neabejotinai būtinu atveju. Gydytojas nuspręs, ar šis gydymas Jums yra tinkamas.

Jei maitinate krūtimi, gydytojas nuspręs, ar galima vartoti Angiox.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti bei valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, bet žinoma, kad šio vaisto poveikis būna trumpas. Angiox pacientams skiriamas tik lignoninėje, todėl poveikis vairavimui ar mechanizmų valdymui netikėtinas.

3. KAIP VARTOTI ANGIOX

Gydymo Angiox metu Jus prižiūrės gydytojas. Jis nuspręs, kokią Angiox dozę skirti, ir paruoš vaistą vartojimui.

Angiox pirmiausia švirkščiamas į veną, vėliau infuzuojamas (lašinamas) į veną. Angiox niekada negalima švirkšti į raumenis. Preparato injekuos ir infuzuos bei pacientą prižiūrės gydytojas, turintis patirties gydant lignonius, sergančius širdies liga.

Dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio bei sutrikimo, nuo kurio būsite gydomas.

Dozavimas

Pacientams, kuriems yra ūminis vainikinis sindromas (ŪVS), rekomenduojama pradinė dozė yra:

- **0,1 mg/kg** kūno svorio (tokia dozė iš karto sušvirkščiamą į veną), po to infuzuojama (lašinama) **0,25 mg/kg** kūno svorio per valandą.

Jei **po to** reikės atlikti perkutaninę vainikinių kraujagyslių procedūrą (PCI), dozė bus didinama ir:

- iš karto sušvirkščiamą į veną **0,5 mg/kg** kūno svorio, po to infuzuojama **1,75 mg/kg** kūno svorio per valandą.
- Tokį gydymą (PCI) baigus, vėl gali būti infuzuojama **0,25 mg/kg** kūno svorio per valandą dozė.

Jei Jums bus atliekama vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija, reikės arba užbaigti gydymą bivalirudinu likus 1 valandai iki operacijos, arba prieš pat operaciją iš karto papildomai suleisti **0,5 mg/kg** kūno svorio dozę ir po to operacijos metu lašinti **1,75 mg/kg** kūno svorio per val.

Pacientams, kuriems bus atliekama perkutaninė vainikinių kraujagyslių procedūra (PCI), rekomenduojama **pradinė dozė** yra:

- **0,75 mg/kg** kūno svorio (tokia dozė sušvirkščiama į veną), po to iš karto infuzuojama (lašinama) **1,75 mg/kg** kūno svorio per valandą dozė (infuzija gali trukti daugiausia 4 valandas).

Jei yra nesunkus inkstų sutrikimas, Angiox dozė gali būti sumažinta.

Gydymo trukmę nustatys gydytojas.

Pavartojus per didelę Angiox dozę

Gydytojas nuspręs, kaip Jus gydyti, kada užbaigti gydymą, ir stebės, ar neatsiranda kenksmingo poveikio požymių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Angiox, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šio šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

- labai dažni: pasireiškia dažniau kaip 1 pacientui iš 10,
- dažni: pasireiškia 1–10 pacientų iš 100,
- nedažni: pasireiškia 1–10 pacientų iš 1000,
- reti: pasireiškia 1–10 pacientų iš 10 000,
- labai reti: pasireiškia mažiau kaip 1 pacientui iš 10 000,
- dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

Jei atsiranda šalutinis poveikis, gali prireikti medicinos pagalbos.

Dažniausias ir svarbiausias šalutinis poveikis, galintis atsirasti bet kurioje kūno vietoje gydant antikoaguliantais, įskaitant Angiox, yra kraujavimas. Toks poveikis gali būti sunkus ir **retai** sukelti mirtį. Kraujavimo tikimybė didesnė, kai Angiox vartojate kartu su kitais antikoaguliantais ar vaistais, neleidžiančiais susidaryti kraujo krešuliams (žr. 2 sk. poskyrį „Kitų vaistų vartojimas“).

Jei atsiranda bet kuris žemiau išvardytas šalutinis poveikis, galintis būti sunkus:

- **jei esate ligoninėje, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui;**
- **jei jau palikote ligoninę, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.**
- **Kraujavimas – labai dažnas** šalutinis poveikis. Gali atsirasti tokių komplikacijų: mažakraujystė (mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis) arba kraujosruvų (mėlynių).
- **Alerginė reakcija**, pvz., dilgėlinė, viso kūno niežulys, ankštumo pojūtis krūtinėje. Toks poveikis **nedažnas**, tačiau gali būti labai sunkus ar net baigtis mirtimi.
- **Trombozė** (kraujo krešulių atsiradimas) – **dažnas** šalutinis poveikis, kuris gali sukelti sunkių ar mirtinų komplikacijų, pvz., širdies priepuolį.
- **Skausmas, kraujavimas ir kraujosruvos atsiradimas dūrio vietoje** (po PCI), jis gali būti skausmingas. Toks poveikis **dažnas**.

Jei atsiranda bet kuris žemiau išvardytas šalutinis ne toks pavojingas poveikis:

- **jei esate ligoninėje, pasakykite gydytojui arba slaugytojui;**

- **jei jau palikote liginę, nedelsdami kreipkitės į artimiausios liginės skubios pagalbos skyrių.**

Nedažni šalutiniai poveikiai:

- **masyvus** kraujosruvų atsiradimas (tokio poveikio priežastis gali būti trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas, galintis sutrikdyti kraujo krešėjimą);
- galvos skausmas;
- kraujo spaudimo pokytis;
- širdies plakimo dažnumo pokytis;
- pykinimas ir (arba) vėmimas;
- nugaros skausmas;
- krūtinės skausmas;
- dusulys;
- išbėrimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

5. KAIP LAIKYTI ANGIOX

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Angiox vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Liofilizuoti (šalčiu išdžiovinti) milteliai: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruoštas tirpalas: laikyti šaldytuve (2–8 °C). Negalima užšaldyti.

Atskiestas tirpalas: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

Gydytojas tirpalą apžiūrės. Jei jame yra kietųjų dalelių ar pakito spalva, gydytojas tirpalą sunaikins.

6. KITA INFORMACIJA

Angiox sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bivalirudinas.
- Viename buteliuke yra 250 mg bivalirudino.
- Miltelius ištirpinus, 1 ml būna 50 mg bivalirudino.
- Tirpalą praskiedus, 1 ml būna 5 mg bivalirudino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis ir natrio hidroksidas (pH sureguliuoti).

Angiox išvaizda ir kiekis pakuotėje

Angiox yra balti arba balkšvi milteliai stikliniame buteliuke.

Dėžutėje yra 2 arba 10 Angiox buteliukų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas: 2009-11

Naujausios informacijos apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu>.