

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Angiox 250 mg pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 250 mg bivalirudīna (*bivalirudin*).

Pēc izšķīdināšanas 1 ml satur 50 mg bivalirudīna.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml satur 5 mg bivalirudīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Angiox tiek indicēts kā antikoagulants pieaugušiem pacientiem, kuriem veic perkutānu koronāru intervenci (PCI – percutaneous coronary intervention), ieskaitot pacientus, kam ir miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (STEMI), kas iziet primāro intervenci (PCI).

Angiox tiek arī indicēts tādu pacientu ārstēšanai, kuriem ir nestabilā stenokardija/miokarda infarkts bez ST segmenta pacēluma (UA/NSTEMI) un kuriem plāno veikt akūtu vai agrīnu intervenci.

Angiox jālieto vienlaikus ar aspirīnu un klopidogrēlu.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Angiox ievada ārsts, kam ir pieredze akūtu koronāru notikumu terapijā vai koronārajā angioķirurģijā.

#### Devas

##### Pacientiem, kas iziet PCI, ieskaitot arī primāro PCI

Ieteicamā Angiox deva pacientiem, kas iziet PCI: 0,75 mg/kg ķermeņa svara intravenozas *bolus* injekcijas veidā, pēc kā nekavējoties seko intravenoza infūzija ar ātrumu 1. 75 mg/kg ķermeņa svara stundā, kas jāturpina vismaz procedūras laikā. Pacientiem mediķu uzraudzībā var turpināt infūziju vēl 4 stundas pēc PCI. Pēc 1,75 mg/kg/stundā infūzijas pabeigšanas, var turpināt infūziju ar pazeminātu devu: 0,25 mg/kg/ ķermeņa svara stundā vēl 4-12 stundas, vadoties pēc klīniskās situācijas.

Pēc primārās PCI veikšanas pacientu stāvoklis ir uzmanīgi jākontrolē: vai neparādās miokarda išēmija

##### Pacientiem ar nestabilu stenokardiju/miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma (UA/NSTEMI)

Ieteicamā sākuma Angiox deva pacientiem ar AKS: 0,1 mg/kg ķermeņa svara intravenozas *bolus* injekcijas veidā, pēc kā seko intravenoza infūzija ar ātrumu 0,25 mg/kg ķermeņa svara stundā. Pacientiem mediķu uzraudzībā var turpināt infūziju ar ātrumu 0,25 mg/kg ķermeņa svara stundā līdz pat 72 stundām.

Tiem pacientiem, kuriem vēlāk tiek veikta PCI, pirms procedūras nozīmē papildus 0,5 mg/kg bivalirudīna *bolus* un infūzijas ātrumu palielina līdz 1,75 mg/kg ķermeņa svara stundā visas procedūras ilgumā. Pēc PCI, infūzijas devu pazemina līdz 0,25 mg/kg ķermeņa svara stundā un turpina no 4 līdz 12 stundām, vadoties pēc klīniskās nepieciešamības.

Pacientiem, kuriem veic koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) bez mākslīgās asinsrites, turpina ievadīt intravenozi bivalirudīnu (i.v.) infūzijas veidā līdz operācijai. Tieši pirms operācijas ievada *bolus* devu -0,5 mg/kg ķermeņa svara un visu operācijas laiku turpina infūziju ar ātrumu 1,75 mg/kg ķermeņa svara stundā.

Pacientiem, kuriem plāno veikt koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) mākslīgajā asinsritē, turpina ievadīt bivalirudīnu i.v. infūzijas veidā. 1 stundu pirms operācijas infūziju pārtrauc un pacienta ārstēšanai turpmāk lieto nefrakcionēto heparīnu (NFH).

Angiox tikai *bolus* devu efektivitāte un drošība netika vērtētas un nav rekomendējamas pat īsām PCI procedūrām.

Lai noteiktu bivalirudīna aktivitāti, var izmantot aktivētā recēšanas laika (ACT-activated clotting time) parametru.

Nelielu ACT vērtību profilaksei izšķīdinātais un atšķaidītais preparāts pirms ievades ir rūpīgi jā sajauc. *Bolus* deva vēnā jāievada strauji.

5 minūtes pēc bivalirudīna *bolus* injekcijas ACT vidējā vērtība ir  $365 \pm 100$  sekundes. Ja pēc 5 minūtēm ACT ir mazāks par 225 sekundēm, jāievada nākamā *bolus* deva – 0,3 mg/kg.

Kad ACT pārsniedz 225 sekundes, turpmāka monitorēšana nav nepieciešama, ja tiek nodrošināta piemērota ievadītā preparāta deva – 1,75 mg/kg.

Artērijas apvalku, neveicot turpmāku ACT kontroli, atļauts noņemt 2 stundas pēc bivalirudīna infūzijas pārtraukšanas.

#### *Nieru mazspēja*

Angiox ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums GFĀ < 30 ml/min) un pacientiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar vieglu un mērenu nieru mazspēju devas AKS gadījumos (*bolus*-0,1 mg/kg ķermeņa svara; infūzija ar ātrumu 0,25 mg/kg ķermeņa svara stundā) nav jāmaina.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru funkcijas traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) 30–59 ml/min), kuriem veic PCI (neskatoties uz to, vai viņi ir vai nav saņēmuši bivalirudīnu AKS ārstēšanai), jānozīmē infūzija ar zemāko ieteicamo devu – 1,4 mg/kg ķermeņa svara stundā. *Bolus* injekcijas devu nemaina (skatīt rekomendētās devas AKS terapijai vai PCI iepriekš).

Pacientiem ar nieru mazspēju PCI laikā ieteicams kontrolēt asins koagulācijas laiku, piemēram, ACT.

ACT jānosaka 5 minūtes pēc *bolus* devas. Ja ACT ir mazāks par 225 sekundēm, jāievada otra, 0,3 mg/kg liela *bolus* deva un 5 minūtes pēc tās ACT jānosaka atkārtoti.

#### *Aknu funkcijas traucējumi*

Devas korekcija nav nepieciešama. Farmakokinētikas pētījumi pierāda, ka bivalirudīna metabolisms aknās ir ierobežots, tādēļ specifiski bivalirudīna lietošanas drošības un efektivitātes pētījumi pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem nav veikti.

### *Gados vecāki pacienti*

Sakarā ar vecuma izraisītu nieru funkcijas pavājināšanos, preparāts piesardzīgi jālieto gados vecākiem pacientiem.

### *Bērni un pusaudži*

Nav atbilstošas indikācijas par Angiox lietošanu bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

### *Lietošana kombinācijā ar citiem antikoagulācijas līdzekļiem*

STEMI pacientiem, kuriem plāno veikt primārā PCI, pirmshospitalizācijas terapijas kursā ir jāiekļauj klopidoģrēls. Var arī iekļaut agrīnu NFH terapiju (skatīt sadaļu 5.1.)

Pēc 30 minūtēm pēc i.v. nefrakcionētā heparīna terapijas, pacientiem var nozīmēt Angiox terapiju, vai pēc 8 stundām pēc subkutāni ievadītā zema molekulārā svara heparīna.

Angiox var lietot kombinācijā ar GP IIb/IIIa inhibitoriem. Tālākai informācijai par to, kad bivalirudīns ir jālieto kopā ar GP IIb/IIIa inhibitoriem vai bez tiem lasiet sadaļā 5.1.

### Lietošanas metode

Angiox paredzēts intravenozai (i.v.) lietošanai.

Sākumā Angiox jāizšķīdina, lai iegūtu 50 mg/ml bivalirudīna šķīdumu. Pēc tam iegūtais izšķīdinātais materiāls jāatšķaida ar 50 ml kopējā tilpuma, lai iegūtu 5 mg/ml bivalirudīna šķīduma.

Izšķīdinātais un atšķaidītais preparāts pirms ievades ir rūpīgi jāsapauca.

Pilnīgu instrukciju par lietošanas metodi skatīt apakšpunktā 6.6.

Angiox ievada režīmā atkarībā no ķermeņa svara, vispirms ievadot bolus devu (injicē i.v. strauji) un pēc tam veicot i.v. infūziju

## **4.3 Kontrindikācijas**

Angiox ir kontraindicēts pacientiem ar:

- zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no preparāta palīgvielām, kā arī hirudīna grupas vielām;
- akūtu asiņošanu vai paaugstinātu asiņošanas risku hemostāzes traucējumu un/vai neatgriezenisku asins koagulācijas traucējumu dēļ;
- smagu, nekontrolētu hipertensiju;
- subakūtu bakteriālas izcelsmes endokardītu;
- smagiem nieru funkcijas traucējumiem (GF<sub>A</sub> <30 ml/min) un pacientiem atkarīgiem no dialīzes.

## **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Angiox nav paredzēts intramuskulārai lietošanai. Ievadīt intramuskulāri nav atļauts.

Asiņošana: Terapijas laikā pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz asiņošanas simptomiem un pazīmēm, it īpaši, ja bivalirudīns tiek lietots kombinācijā ar kādu citu antikoagulantu (skatīt apakšpunktu 4.5.). Lai gan vairums asiņošanas gadījumu, kas pacientiem, kuri pakļauti PCI, ir novēroti bivalirudīna lietošanas laikā, ir saistīti ar vietu, kur caurdurta artērija, terapijas laikā asiņošana ir iespējama jebkur. Neizskaidrots hematokrīta un hemoglobīna koncentrācijas, kā arī asinsspiediena kritums var norādīt uz iespējamu asiņošanu. Ja novēro asiņošanu vai ja pastāv aizdomas par asiņošanu, preparāta lietošana ir jāpārtrauc.

Bivalirudīna antidots nav zināms, tomēr vielas iedarbība ātri beidzas (T<sub>1/2</sub> ir 35 līdz 40 minūtes).

#### Lietošana kopā ar trombocītu agregācijas inhibitoriem vai antikoagulantiem:

Kombinēta antikoagulantu medikamentu lietošana var palielināt asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.5.). Ja bivalirudīnu lieto kombinācijā ar trombocītu agregācijas inhibitoriem vai antikoagulantiem, regulāri jākontrolē hemostāzes klīniskie un bioloģiskie parametri.

Pacientiem, kuri lieto varfarīnu un kuru ārstēšanā izmanto bivalirudīnu, jāņem vērā starptautiskās normalizētās attiecības (INR) kontrole, lai nodrošinātu, ka tā sasniedz pirms ārstēšanas kursa līmeni pēc tam, kad tiek pārtraukta bivalirudīna lietošana.

#### Paaugstināta jutība:

Retos gadījumos ( $\geq 1/1000$  līdz  $\leq 1/100$ ) klīnisko pētījumu laikā ir aprakstītas alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Ir jāveic nepieciešamie sagatavošanās pasākumi. Pacienti ir jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju agrīnajām pazīmēm, kas var izpausties kā nātrene, vispārēja nātrene, spiediena sajūta krūšu kurvī, aizsmakums, hipotensija un anafilaksija. Šoka gadījumā jāizmanto pieņemtā šoka standarta terapija. Ļoti retos gadījumos ( $\leq 1/10\ 000$ ) lietošanas novērojumu laikā ir aprakstīta anafilakse, tai skaitā arī anafilaktiskais šoks ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Terapijas rezultātā negaidīti radušās bivalirudīna antivielas novēro reti un to rašanās nav saistīta ar klīniskām alerģiskām vai anafilaktiskām reakcijām. Piesardzība jāievēro, ja preparātu lieto pacientiem, kuri agrāk ir ārstēti ar lepirudīnu un kuriem ir radušās antivielas pret lepirudīnu.

#### Akūta stenta tromboze

STEMI pacientiem, kam tika veikta primārā PCI, tika novērota akūta stenta tromboze (<24 stundas). Šādos gadījumos tika veikta mērķa asinsvada revaskularizācija (MAR) (skatīt apakšpunktus 4.8. un 5.1.). Tādiem pacientiem uz vismaz 24 stundām ir jāpaliek medpersonāla uzraudzībā telpās, kas speciāli aprīkotas išēmijas komplikāciju kontrolei. Pēc primārās PCI paveikšanas šo pacientu stāvoklis ir jāturpina vērīgi kontrolēt uz miokarda išēmijas simptomiem un pazīmēm

#### Brahiterapija

Veicot gamma brahiterapijas procedūras, izmantojot Angiox, manipulāciju vietā ir novērota trombu veidošanās.

Beta brahiterapijas procedūru laikā Angiox ir jālieto piesardzīgi.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti, izmantojot trombocītu agregācijas inhibitorus, tai skaitā arī acetilsalicilskābi, tiklopidīnu, klopidogrēlu, abciksimabu, eptifibatīdu un tirofībānu. Iegūtie rezultāti par farmakodinamisku mijiedarbību ar nosauktajiem preparātiem neliecina.

Ievērojot zināšanas par preparāta darbības mehānismu, ir gaidāms, ka gadījumā, ja preparāts tiks lietots kombinācijā ar antikoagulantiem (heparīnu un varfarīnu, kā arī trombolītiskiem preparātiem un trombocītu agregācijas inhibitoriem), paaugstinās asiņošanas risks.

Jebkurā gadījumā, ja bivalirudīnu lieto kombinācijā ar trombocītu agregācijas inhibitoriem vai antikoagulantu preparātiem, regulāri jākontrolē hemostāzes klīniskie un bioloģiskie parametri.

### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

#### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par bivalirudīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3.).

Angiox grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietēm klīniskais stāvoklis nenorāda uz ārstēšanu ar bivalirudīnu.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bivalirudīns izdalās ar mātes pienu. Mātēm, kuras zīda bērnu, Angiox jālieto piesardzīgi.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Visos klīniskajos pētījumos dati par asiņošanu tika vākti atsevišķi no datiem par blakusparādībām. Visi dati ir apkopoti 8. tabulā, kur arī sniegti asiņošanas definīcijas attiecībā uz katru atsevišķu pētījumu.

#### HORIZONS klīniskais pētījums (STEMI pacienti, kuriem tiek veikta PCI)

Klīniskā pētījuma laikā, kurā piedalījās STEMI pacienti, kuriem veikta PCI (1800 saņēma tikai bivalirudīnu, 1802- heparīnu un GPIIb/IIIa inhibitoru), tika saņemti ziņojumi par sekojošām blakusparādībām. Par smagām nevēlamām blakusparādībāmbiežāk saņemti ziņojumi heparīna un GP IIb/IIIa grupās, nekā bivalirudīna grupās.

Kopumā 55,1% no pacientiem, kuri saņēma bivalirudīnu, ziņoja par vismaz vienu nevēlamu blakusefektu un 8,7%- par nevēlamām blakus reakcijām. Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc orgānu sistēmas. (Tab. Nr. 1) Stenta tromboze pirmo 24 stundu laikā ir reģistrēta 1,5% pacientu, kas saņēma bivalirudīnu, un 0,3% pacientu, kas tika ārstēti ar NFH un GP IIb/IIIa inhibitoru ( $p=0,0002$ ). Pēc akūtas stenta trombozes pirmo 24 stundu laikā tika reģistrētas divas nāves –pa vienai katrā pētījuma fāzē. Posmā no 24 stundām līdz 30 dienām stenta tromboze bija attīstījusies 1,2% pacientu bivalirudīna grupās un 1,9% pacientu NFH un GP IIb/IIIa inhibitora grupās ( $p=0,1553$ ). Subakūtas stenta trombozes dēļ ir miruši 17 pacienti: 3 – bivalirudīna fāzē un 14 – NFH un GP IIb/IIIa fāzē. Pēc 30 dienu atzīmes un 1 gada atzīmes statistiski ievērojama starpība starp stenta trombozes rašanās gadījumiem pētījuma fāzēs netika reģistrēta: 30 dienas ( $p=0,3257$ ) un 1 gads( $p=0,7754$ ).

#### *Trombocīti, asiņošana un recēšana*

HORIZONS klīniskajā pētījumā gan masīva, gan neliela asiņošana notika bieži ( $\geq 1/100$  un  $< 1/10$ ). Gan masīva, gan neliela asiņošana bija rētāk sastopama bivalirudīna pacientu grupās, nekā heparīna un GP IIb/IIIa inhibitora grupās. Ziņojumi par masīvu asiņošanu ir apkopoti 8. tabulā. Visbiežāk masīva asiņošana tika novērota artērijās, haloperidols laktāts punkcijas vietā. Visbiežāk sastopamais efekts bija hematoma  $< 5$  cm punkcijas vietā.

HORIZONS klīniskajā pētījumā 26 pacientiem bivalirudīna grupā (1,6%) un 67 pacientiem heparīna un GP IIb/IIIa inhibitora grupā (3,9%) tika novērota trombocitopēnija. Visi pacienti bivalirudīna grupā saņēma arī acetilsalicilskābi; visi, izņemot vienu, - klopidogrēlu, un 15 pacienti saņēma arī GPIIb/IIIa inhibitoru.

**Tabula Nr. 1 HORIZONS klīniskais pētījums: dati par nevēlamām blakusparādībām**

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Bieži (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Retāk (<math>\geq 1/1000</math>, <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Reti (<math>1/10\ 000, \leq 1/1000</math>)</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija trombocitopēnija,	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība, t.sk. anafilaktiskas reakcijas un anafilaktiskais šoks, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu	
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana	Galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi		Stenokardija, koronārās artērijās tromboze	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Masīva asiņošana jebkurā vietā, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu, neliela asiņošana	Hematoma, hipotensija	Asinsvadu pseudoaneirisma
Kuņģa –zarnu trakta traucējumi		Retroperitoneāla asiņošana, vemšana ar asinīm, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, melēna, slikta dūša	Ezofageāla asiņošana, peritoneāla asiņošana, retroperitoneāla hematoma, vemšana
Respiratorās sistēmas, krūšu kurvja un videnes traucējumi		Hemoptīze, deguna asiņošana, asiņošana plaušās	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ekhimoze		Izsitumi
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi			Sāpes cirksnī
Traumas, intoksikācija un komplikācijas procedūras laikā	Koronāra stenta tromboze, ieskaitot ziņojumus par letālo iznākumu; hematomas punkcijas vietās asinsvados; asiņošana punkcijas vietās asinsvados	Traumas no reperfūzijas; kontūzija	
Nieru un urīnizvadsistēmas traucējumi		Hematūrija	

ACUITY klīniskais pētījums (Pacienti ar nestabilu stenokardiju/miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma (UA/NSTEMI)) (AKS)

Klīniskā pētījuma laikā, kurā piedalījās 13 819 pacienti ar AKS (4612 saņēma bivalirudīnu, 4604- bivalirudīnu un GP IIb/IIIa inhibitoru; 4603 pacienti vai nu nefrakcionēto heparīnu vai enoksaparīnu un GP IIb/IIIa inhibitorus), tika saņemti ziņojumi par sekojošām blakusparādībām. Par nevēlamām blakusparādībām gan bivalirudīna, gan salīdzināmo preparātu grupās biežāk saņemti ziņojumi, ja pacienti bija sievietes un ja pacienti bija vecāki par 65 gadiem. Par nevēlamajām blakusparādībām ziņojumu bija mazāk jaunāku pacientu grupās un ja pacienti bija vīrieši.

Apmēram 23,3% no pacientiem, kuri saņēma bivalirudīnu ziņoja par vismaz vienu nevēlamu blakusefektu un 2,1%- par nevēlamām blakus reakcijām. Ar bivalirudīnu saistītās nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc orgānu sistēmas. (Tab. Nr. 2)

#### *Trombocīti, asiņošana un recēšana*

ACUITY klīniskajā pētījumā ziņojumi par asiņošanu tika analizēti atsevišķi no citām nevēlamajām blakus reakcijām.

ACUITY klīniskajā pētījumā par masīvu u asiņošanu tika uzskatīta jebkura šāda veida asiņošana: intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana, intraokulāra asiņošana, asiņošana manipulācijas vietā, kas prasa ķirurģisku vai staru terapiju, hematoma injekcijas vietā  $\geq 5$  cm, hemoglobīna samazināšanās  $\geq 4$  g/dl bez identificējamās asiņošanas vietas vai identificējama asiņošana, kuras rezultātā hemoglobīns samazinājies  $\geq 3$  g/dl, atkārtota operācija asiņošanas dēļ, asins vai tās komponentu pārļiešana. Par nelielu asiņošanu tika uzskatīta jebkura asiņošana, kura neatbilst masīvas asiņošanas kritērijiem. Nelielu asiņošanu novēroja ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), masīvu asiņošanu- bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Masīvas asiņošanas skalas ir parādītas Tabulā Nr. 8 visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem (VIP) un Tabulā Nr. 10 pacientiem, kas tika ārstēti pēc protokola (pacienti, kas saņēma klopidogrēlu un aspirīnu). Bivalirudīna grupā gan nelielu, gan masīvu asiņošanu novēroja nozīmīgi retāk kā heparīna un GPIIb/IIIa inhibitoru vai bivalirudīna un GPIIb/IIIa inhibitoru grupā. Arī pacientiem terapiju nomainot no heparīniem uz bivalirudīnu, novēroja asiņošanas biežuma samazināšanos (N = 2078).

Visbiežāk masīvu asiņošanu novēro artērijas punkcijas vietā. Mazāk sastopama vairāk kā 0,1% (retāk) asiņošanu novēroja citu injekciju vietās, retroperitoneāli, kuņģa – zarnu traktā, no ausīm, deguna vai rīkles.

10 pacientiem bivalirudīna grupā (0,1%) ACUITY klīniskajā pētījumā tika novērota trombocitopēnija. Lielākā daļa šo pacientu vienlaikus saņēma arī acetilsalicilskābi un klopidogrēlu, un 6 no 10 pacientiem arī GPIIb/IIIa inhibitoru. Mirstība šo pacientu grupā netika novērota.

**Tabula Nr. 2 ACUITY klīniskais pētījums: dati par nevēlamām blakusparādībām**

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži (≥ 1/10)</b>	<b>Bieži (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Retāk (≥ 1/1000, ≤ 1/100)</b>	<b>Reti (1/10 000, ≤ 1/1000)</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Palielināts INR, trombocitopēnija, anēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība, t.sk. anafilaktiskas reakcijas un anafilaktiskais šoks, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu	
Nervu sistēmas traucējumi			Galvassāpes	Intrakraniāla asiņošana
Auss un labirinta traucējumi				Auss asiņošana
Sirds funkcijas traucējumi				Bradikardija, perikardiāla asiņošana
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Neliela asiņošana jebkurā vietā	Masīva asiņošana jebkurā vietā, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu, tromboze, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu	Hipotensija	Asinsvadu pseudoaneirisma
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības			Deguna asiņošana	Rīkles asiņošana, hemoptīze
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, smaganu asiņošana, slikta dūša, retroperitoneāla asiņošana, melēna, vemšana	Hematomēze
Ādas un zemādas audu bojājumi		Ekhimoze		Izsitumi, nātrene
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Sāpes mugurā, sāpes krūtīs, sāpes cirksnī	
Nieru un urīnizvadsistēmas traucējumi			Hematūrija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā < 5 cm		Hematoma injekcijas vietā < 5 cm	Reakcijas injekcijas vietā

## REPLACE-2 klīniskais pētījums (*pacienti, kuriem tiek veikta PCI*)

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības pamato bivalirudīna klīniska pētījuma dati. No pacientiem, kam veica PCI, puse saņēma bivalirudīnu (REPLACE-2). Abās pacientu grupās, kas saņēma bivalirudīnu un heparīnu (salīdzināšanai), nevēlamās blakusparādības novēroja biežāk sievietēm un pacientiem, kuru vecums pārsniedza 65 gadus, salīdzinot ar vīriešiem un jaunākiem pacientiem.

Aptuveni 30% pacientu, kuri saņēma bivalirudīnu, novēroja vismaz viena veida nevēlamu blakusefektu, bet 3% pacientu ziņoja par nevēlamām blakusparādībām. Ar bivalirudīnu saistītās nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc orgānu sistēmas Tabulā Nr. 3.

### *Trombocīti, asiņošana un recēšana*

REPLACE-2 pētījumā dati par asiņošanu ir apkopoti, neievērojot citas nevēlamās blakusparādības. Masīvas asiņošanas skalas randomizēto atlasī izgājušajiem pacientiem ir parādītas Tabulā Nr. 8.

Masīva asiņošana bija definēta kā jebkura no turpmāk nosauktajām parādībām: intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana, asins zudums, kā rezultātā jāpārlej ne mazāk kā 2 asins vai eritrocītu vienības, asiņošana, kuras rezultātā hemoglobīna koncentrācija samazinās par vairāk kā 3 g/dl, vai ja hemoglobīna koncentrācija samazinās vairāk kā par 4 g/dl (vai hematokrīts pazeminās par 12%) gadījumā, kad asiņošanas vieta nav noteikta. Par nelielu asiņošanu tika uzskatīta jebkura asiņošana, kas neatbilda masīvas asiņošanas kritērijiem. Nelielu asiņošanu novēroja ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), masīvu asiņošanu- bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Terapijai izmantojot bivalirudīnu, gan masīvas, gan nelielas asiņošanas gadījumi ir atzīmēti retāk, salīdzinot ar heparīna un GP IIb/IIIa inhibitoru lietošanu kontroles grupā. Masīva asiņošana visbiežāk ir novērota vietā, kur caurdurta artērijas sienīņa. Mazāk sastopama vairāk kā 0,1% (retāk) asiņošanu novēroja citā punkcijas vietā, retroperitoneāli, kuņģa – zarnu traktā, ausīs, degunā vai rīklē.

REPLACE-2 trombocitopēnija tika novērota 20 pacientiem, kas saņēma bivalirudīnu (0,7%). Lielākā daļa šo pacientu saņēma arī aspirīnu un klopidogrēlu; 10 no 20 pacientiem saņēma arī GP IIb/IIIa inhibitoru. Mirstība šo pacientu grupā netika novērota.

**Tabula Nr. 3 REPLACE-2 klīniskais pētījums: dati par nevēlamām blakusparādībām**

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži (≥ 1/10)</b>	<b>Bieži (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Retāk (≥ 1/1000, ≤ 1/100)</b>	<b>Reti ≥ 1/10 000, ≤ 1/1000</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība, t.sk. anafilaktiskas reakcijas un anafilaktiskais šoks, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu	
Nervu sistēmas traucējumi			Galvassāpes	Intrakraniāla asiņošana
Auss un labirinta traucējumi				Auss asiņošana
Sirds funkcijas traucējumi			Stenokardija, perikardiāla asiņošana, ventrikulāra tahikardija, bradikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Neliela asiņošana jebkurā vietā	Masīva asiņošana jebkurā vietā, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu, tromboze, t.sk. ziņojumi par letālu iznākumu	Hipotensija, asinsvadu funkciju traucējumi un asinsvadu anomālijas	
Respiratorās, krūšu kurvja un vidējas slimības			Deguna asiņošana, rīkles asiņošana, aizdusa, hemoptīze	
Kuņģa –zarnu trakta traucējumi			Slikta dūša, smaganu asiņošana, vemšana, retroperitoneāla asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi, nātrene	
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Sāpes mugurā	
Nieru un urīnizvadsistēmas traucējumi			Hematūrija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Asiņošana injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, sāpes krūtīs, asiņošana injekcijas vietā	

## 4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos ir saņemti ziņojumi par pārdozēšanas gadījumiem, kad rekomendētā deva ir pārsniegta līdz pat 10 reizēm. Ir arī ziņojumi par vienreizēju *bolus* devas 7,5 mg/kg ķermeņa svara ievadīšanu. Dažos no šiem gadījumiem tika novērota asiņošana.

Pārdozēšanas gadījumā bivalirudīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un pacients rūpīgi jākontrolē atkarīgi no asiņošanas pazīmēm.

Masīvas asiņošanas gadījumā terapija ar bivalirudīnu nekavējoties jāpārtrauc. Bivalirudīna antidots nav zināms, bet vielu no organisma iespējams izvadīt, izmantojot hemodialīzi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešs trombīna inhibitors, ATĶ kods: B01AE06

Angiox satur bivalirudīnu – specifisku tiešas iedarbības trombīna inhibitoru, kas saistās gan ar katalītiskā procesa vietu, gan ar anjonu šķidrās fāzes eksogēnajā reģionā un trombīnu, kas saistīts ar asins recekli.

Trombu veidošanās procesā trombīnam ir galvenā loma. Trombīna ietekmē fibrinogēns sadalās par fibrīna monomēriem, un faktors XIII aktivējas par faktoru XIIIa, kas ļauj fibrīnam kovalenti saistīties un ar krusteniskas struktūras režģi stabilizēt trombu. Trombīns aktivē arī faktorus V un VIII, tādējādi veicinot turpmāku trombīna sekrēciju, kā arī aktivē trombocītus, stimulējot to agregāciju un granulu veidošanos. Bivalirudīns inhibē visas nosauktās reakcijas.

Bivalirudīna saistība ar trombīnu un, tādējādi, tā aktivitāte, ir atgriezeniska, jo trombīns bivalirudīnu (Arg<sub>3</sub> – Pro<sub>4</sub> saiti) lēni sašķel, kā rezultātā trombīna aktivitāte reakcijas vietā atjaunojas. Tādējādi bivalirudīns sākotnēji iedarbojas kā pilnīgi nekonkurējošs trombīna inhibitors, un tikai laika gaitā kļūst par konkurējošu inhibitoru, kas aktivē sākumā inhibētas trombīna molekulas un mijiedarbojas ar citiem trombus veidojošiem substrātiem, kas, ja nepieciešams, piedalās koagulācijas procesā.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka bivalirudīns inhibē gan šķīstošo (“brīvo”), gan ar trombu saistīto trombīnu. Bivalirudīna aktivitāte saglabājas un netiek neutralizēta arī pēc trombocītu sintezēto vielu sekrēcijas.

Pētījumi *in vitro* sniedz pierādījumus arī par to, ka bivalirudīns normālā cilvēka plazmā paildzina aktivētā daļējā tromboplastīna laiku (aPTT), trombīna laiku (TT) un protrombīna laiku (PT), pie kam procesa intensitāte ir atkarīga no vielas koncentrācijas. Turklāt bivalirudīns neierosina trombocītu agregācijas reakciju pret serumu, kas iegūts no pacientiem, kuriem anamnēzē ir heparīna izraisīts trombocitopēnijas/trombozes sindroms (HIT/HITTS).

Veselu brīvprātīgo, kā arī pacientu organismā bivalirudīnam ir antikoagulanta aktivitāte, par ko liecina ACT, aPTT, PT, INR un TT pagarinājums. Bivalirudīna aktivitātes intensitāte ir atkarīga no vielas devas lieluma un koncentrācijas. Intravenozi ievadīts bivalirudīns izmērāmu antikoagulāciju izraisa dažu minūšu laikā.

Bivalirudīna farmakodinamisko iedarbību iespējams noteikt, izmantojot antikoagulācijas parametrus, tai skaitā arī ACT. ACT vērtība pozitīvi korelē ar ievadītās bivalirudīna devas lielumu un tā koncentrāciju plazmā. Dati, kas iegūti no 366 pacientiem, liecina, ka, vienlaicīgi lietojot arī GPIIb/IIIa inhibitoru, ACT nemainās.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka bivalirudīns nodrošina pietiekamu antikoagulējošu iedarbību PCI procedūru laikā.

## HORIZONS klīniskais pētījums (STEMI pacienti, kuriem tiek veikta PCI)

HORIZONS klīniskais pētījums bija prospektīvs, divu grupu, aklaiss, randomizēts, daudzcentru pētījums, kura mērķis bija noskaidrot bivalirudīna drošību un efektivitāti STEMI pacientu ārstēšanai, kurus ārstē, pamatojoties uz primārās PCI stratēģiju ar stenta implantāciju, izmantojot lēnas iedarbības stentu ar paklitaksēlu (TAXUS™) vai citu identisku stentu no neapvilkotā metāla (Express2™). Randomizētā kārtā pētījumam tika atlasīti 3602 pacienti, kuriem tika atdimistrēts bivalirudīns (1800 pacienti) vai nefrakcionētais heparīns un GP IIb/IIIa inhibitors (1802 pacienti). Visi pacienti saņēma aspirīnu un klopidogrēlu. 64% pacientu saņēma 600 mg lielu klopidogrēla trieciendevu; pārējie saņēma 300mg lielu trieciendevu. Aptuveni 66% pacientu pirms tam izgāja nefrakcionētā heparīna terapijas kursu.

HORIZONS klīniskajā pētījumā tika izmantota tāda paša bivalirudīna deva kā REPLACE-2 pētījumā (0,75 mg/kg *bolus* ar pēcāku 1,75 mg/kg/stundā infūziju). 92,2% pacientu tika veikta primārā PCI, jo tā viņiem bija izvēlēta kā primārā ārstēšanas stratēģija.

Tabulā Nr. 4 ir apkopoti HORIZONA pētījuma rezultāti uz 30. dienu attiecībā uz visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem. Rezultāti pēc 1 gada saskan ar rezultātiem uz 30. dienu.

Dati par asiņošanu un galīgiem HORIZONS pētījuma rezultātiem ir apkopoti Tabulā Nr. 8.

### **Tabula Nr. 4. HORIZONS klīniskais pētījums: pētījuma rezultāti pēc 30 dienām (visi pētījumā iesaistītie pacienti)**

<b>Raksturlielumi</b>	<b>Bivalirudīns (%)</b>	<b>Nefrakcionēts heparīns + GP IIb/IIIa inhibitors (%)</b>	<b>Riska atšķirība [95% CI]</b>	<b>Attiecība*</b>
	N = 1800	N = 1802		
<b>30 dienas, kopā</b>				
Nozīmīgākie sirds/išēmiskie gadījumi (MACE) <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Masīva asiņošana <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Išēmisko gadījumu komponenti</b>				
Nāve	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Atkārtots infarkts	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Išēmiskā mērķa asinsvada revaskularizācija	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Insults	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

\*Dominējošā vērtība. <sup>1</sup> *Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events (MACE)* –Nozīmīgākie sirds/išēmiskie gadījumi tika definēti kā viens no sekojošā; nāve, atkārtotais infarkts, insults vai išēmiskā mērķa asinsvada revaskularizācija. <sup>2</sup> Masīva asiņošana tika definēta pamatojoties uz ACUITY pētījuma asiņošanas skalu.

ACUITY klīniskais pētījums (pacienti ar nestabilu stenokardiju/ miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma (UA/NSTEMI))

ACUITY pētījums bija prospektīvs, randomizēts, atklāts pētījums, kurā piedalījās 13 819 augsta riska AKS pacienti un kuri saņēma bivalirudīnu ar vai bez GP IIb/IIIa inhibitoriem (attiecīgi B un C grupas) vai nefrakcionēto heparīnu vai enoksaparīnu ar GP IIb/IIIa inhibitoriem (A grupa).

ACUITY klīniskajā pētījumā B un C grupas pacientiem rekomendētā pēcrandomizācijas sākotnējā bivalirudīna deva bija i.v. *bolus* injekcija 0,1 mg/kg ķermeņa svara, kam sekoja i.v. infūzija ar ātrumu 0,25 mg/kg ķermeņa svara stundā visu angiogrāfijas laiku vai pēc klīniskās nepieciešamības.

Ja pacientam bija jāveic perkutānu koronāru intervenci (PCI), papildus *bolus* veidā tika ievadīti 0,5 mg/kg ķermeņa svara bivalirudīna un infūzijas ātrums uz procedūras laiku palielināts līdz 1,75 mg/kg ķermeņa svara stundā.

ACUITY klīniskā pētījuma A grupas pacientiem nefrakcionētais heparīns vai enoksaparīns tika lietots atbilstoši vadlīnijām par nestabilas stenokardijas (NS) un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšanu. A un B grupas pacienti arī tika randomizēti, vai saņēms GP IIb/IIIa inhibitorus atklāti randomizācijas laikā (pirms angiogrāfijas) vai PCI laikā. 356 pacienti (7,7%) no C grupas arī saņēma GP IIb/IIIa inhibitorus.

ACUITY pētījumā iesaistītie augsta riska pacienti, kuriem bija jāveic neatliekama angiogrāfija 72 stundu laikā, tika iedalīti visās trīs grupās. Aptuveni 77% pacientu bija atkārtota išēmija, aptuveni 70%- dinamiskas EKG izmaiņas vai paaugstināti sirds biomarķeri, aptuveni 28%- diabēts un apmēram 99% tikusi veikta angiogrāfija 72 stundu laikā.

Pēc angiogrāfijas rezultātiem pacientiem tika nozīmēta vai nu medikamentoza ārstēšana (33%), vai PCI (56%) vai KAŠ(11%). Kā papildus antitrombotiska terapija pētījuma laikā tika lietots aspirīns un klopidogrēls.

ACUITY pētījuma rezultāti visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem un pacientiem, kuri saskaņā ar protokolu saņēma aspirīnu un klopidogrēlu (pirms angiogrāfijas vai pirms PCI), pēc 30 dienām un pēc 1 gada, apkopoti 5. un 6. tabulā.

**Tabula.5. ACUITY klīniskais pētījums: kopējo išēmisko gadījumu un to komponentu riska atšķirības visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem 30 dienu un 1 gada laikā**

	Visi pētījumā iesaistītie pacienti (VPIP)				
	A grupa NH/enoksap arīns+ GP IIb/IIIa inhib. (N=4603) %	B grupa bivalirudīns + GPIIb/IIIa inhib. (N=4604) %	B – A Riska atšķirības (95% CI)	C grupa bivalirudīns (N=4612) %	C – A Riska atšķirības (95% CI)
<b>30 dienas</b>					
Išēmiskie gadījumi kopā	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Nāve	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)
Neplānota revaskulari zācija	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
<b>1 gads</b>					
Išēmiskie gadījumi kopā	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Nāve	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)
Neplānota revaskulari zācija	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

**Tabula Nr.6. ACUITY klīniskais pētījums: kopējo išēmisko gadījumu un to komponentu riska atšķirības pacientiem, kuri saskaņā ar protokolu saņēma aspirīnu un klopidogrēlu\*, 30 dienu un 1 gada laikā**

	Pacienti, kuri saskaņā ar protokolu saņēma aspirīnu un klopidogrēlu*				
	A grupa NH/enoksap arīns+ GPIIb/IIIa inhib. (N=2842) %	B grupa bivalirudīns + GPIIb/IIIa inhib. (N=2924) %	B – A Riska atšķirības (95% CI)	C grupa bivalirudīns (N=2911) %	C – A Riska atšķirības (95% CI)
<b>30 dienas</b>					
<b>Išēmiskie gadījumi kopā</b>	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
<b>Nāve</b>	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
<b>MI</b>	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
<b>Neplānota revaskulari zācija</b>	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
<b>1 gads</b>					
<b>Išēmiskie gadījumi kopā</b>	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
<b>Nāve</b>	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
<b>MI</b>	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
<b>Neplānota revaskulari zācija</b>	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

\* klopidogrēls tika ievadīts pirms angiogrāfijas vai pirms PCI

30 dienu laikā novērotās asiņošanas (ACUITY pētījuma skala un TIMI-skala) visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem apkopotas 8. tabulā. 30 dienu laikā novērotās asiņošanas (ACUITY pētījuma skala un TIMI-skala) pacientiem, kuri saņēma zāles saskaņā ar protokolu, apkopotas 9. tabulā. Bivalirudīna parākums salīdzinājumā ar NFH/enoksaparīnu un GP IIb/IIIa inhibitoriem attiecībā uz asiņošanas gadījumiem tika novērota tikai bivalirudīna monoterapijas grupā.

#### REPLACE-2 klīniskais pētījums (pacienti, kuriem veikta PCI)

7. tabulā ir redzami REPLACE-2, randomizēta, dubultakla pētījuma rezultāti pēc 30 dienām un attiecībā uz 6000 pacientiem, kas piedalījās šajā pētījumā. Rezultātu pamatā ir trīskāršoti un četrkāršoti raksturlielumi. REPLACE-2 pētījuma asiņošanas dati ir apkopoti Tabulā Nr. 8.

**Tabula Nr. 7. Pētījuma REPLACE-2 rezultāti: raksturlielumi pēc 30 dienām (VIP un protokola grupas)**

Raksturlielumi	VIP		Protokola grupa	
	bivalirudīns (N=2994) %	heparīns + GPIIb/IIIa inhibitors (N=3008) %	bivalirudīns (N=2902) %	heparīns + GP IIb/IIIa inhibitors (N=2882) %
Četrkāršs terminālais punkts	9,2	10,0	9,2	10,0
Trīskāršs terminālais punkts*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponenti:				
Nāve	0,2	0,4	0,2	0,4
Miokarda infarkts	7,0	6,2	7,1	6,4
Nozīmīga asiņošana** (TIMI kritēriji nav izmantot – sk. 4.8.)	2,4	4,1	2,2	4,0
Steidzama revaskularizācija	1,2	1,4	1,2	1,3

\* izslēdz nozīmīgu asiņošanu.

\*\* p < 0,001

**Table 8. Bivalirudīna klīniskie pētījumi: masīvas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām (VIP)**

	Bivalirudīns (%)			Bival. + GP IIb/IIIa inhibitors (%)	NFH/Enoks. <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa inhibitor (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 4604	N = 3008	N = 4603
<b>Masīva asiņošana pēc protokola definējuma</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Masīva asiņošana pēc TIMI skalā (nav saistīta ar KAŠ)</b>	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoksaparīns kā salīdzinājuma līdzeklis tika izmantots tikai ACUITY pētījumā.

**Tabula Nr. 9. ACUITY klīniskais pētījums: asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām pacientiem, kuri saskaņā ar protokolu saņēma aspirīnu un klopidogrēlu\***

	NFH/enoks.+ GP IIb/IIIa inhib. (N=2842) %	bivalirudīns+ GP IIb/IIIa inhib. (N=2924) %	bivalirudīns (N=2911) %
Masīva asiņošana (ACUITY skala)	5,9	5,4	3,1
Masīva asiņošana (TIMI skala)	1,9	1,9	0,8

\* klopidogrēls tika ievadīts pirms angiogrāfijas vai pirms PCI

## Asiņošanas definīcijas

REPLACE-2 klīniskajā pētījumā par masīvu asiņošanu tika uzskatīts: intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana, asins zudums asins pārliešanas rezultātā, ja tika zaudētas vismaz divas asins vienības vai iepakotā asins eritrocīta seruma; hemoglobīna samazināšanās  $\geq 3$  g/dl vai hemoglobīna samazināšanās  $\geq 4$  g/dl ( vai 12% hematokrīts) bez identificējamās asiņošanas vietas.

ACUITY klīniskajā pētījumā par masīvu asiņošanu tika uzskatīts: intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana, intraokulāra asiņošana, asiņošana manipulācijas vietā, kas prasa ķirurģisku vai staru terapiju, hematoma injekcijas vietā  $\geq 5$  cm, hemoglobīna samazināšanās  $\geq 4$  g/dl bez identificējamās asiņošanas vietas vai identificējama asiņošana, kuras rezultātā hemoglobīns samazinājies  $\geq 3$  g/dl, atkārtota operācija asiņošanas dēļ, asins vai tās komponentu pārliešana.

HORIZONS klīniskajā pētījumā masīva asiņošana tika definēta, izmantojot ACUITY skalu. TIMI masīvas asiņošanas definējums ir šāds: intrakraniāla asiņošana vai hemoglobīna samazināšanās  $\geq 5$  g/dl

### Heparīna izraisīta trombocitopēnija (HIT) un heparīna izraisīts trombocitopēnijas-trombozes sindroms (HIT/HITTS)

Klīniskie pētījumi, kuros bija iesaistīts neliels pacientu skaits ar HIT/HITTS, sniedz ierobežotu informāciju par Angiox lietošanu pacientiem ar HIT/HITTS..

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Ir konstatēts, ka pacientiem, kuriem veic perkutānu koronāru intervenci (PCI) un pacientiem ar AKS, bivalirudīna farmakokinētika ir lineāra.

Absorbcija: Intravenozi ievadīta bivalirudīna biopieejamība ir pilnīga un tūlītēja. Pēc bivalirudīna pastāvīga ātruma infūzijas – 2,5 mg/kg stundā – vielas vidējā stabilā koncentrācija ir 12,4 µg/ml.

Izkliede: Bivalirudīns strauji izkliederas plazmā un ekstracelulārajā šķīdumā. Stabils koncentrācijas apstākļos vielas izkliedes tilpums ir 0,1 l/kg. Bivalirudīns, atšķirīgi no trombīna, ar plazmas olbaltumvielām vai asins sarkanajām šūnām nesaistās.

Biotransformācija: Tā kā viela ir peptīds, ir gaidāms, ka notiks bivalirudīna katabolisms par to veidošajām aminoskābēm, pēc kā seko aminoskābju atgriešanās organisma aprītē. Bivalirudīnu metabolizē proteāzes, tai skaitā arī trombīns. Primārais metabolīts, kas veidojas, trombīnam šķeļot Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> saiti N terminālajā sekvencē, nav aktīvs, jo ir zudusi afinitāte pret trombīna katalītiski aktīvo vietu. Aptuveni 20% bivalirudīna neizmainītā veidā izdalās ar urīnu.

Eliminācija: Vielās koncentrācijas un laika attiecības līknē pēc intravenozas ievades ir divas skaidri redzamas daļas. Pacientiem ar normālu nieru funkciju eliminācija pēc pirmās kārtas procesa ir raksturīga ar  $25 \pm 12$  minūtes ilgu terminālo pusperiodu. Atbilstošais klīrenss ir aptuveni  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg.

Aknu mazspēja: Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem bivalirudīna farmakokinētika nav pētīta, tomēr tās izmaiņas nav gaidāmas, jo aknu enzīmi, piemēram, citohroma P-450 izoenzīmi, bivalirudīnu nemetabolizē.

Nieru mazspēja: Bivalirudīna sistēmiskais klīrenss samazinās, samazinoties glomerulārās filtrācijas ātrumam (GFĀ). Pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru funkcijas traucējumiem bivalirudīna klīrenss ir līdzīgs. Pacientiem ar vidēja smaguma vai smagiem nieru funkcijas traucējumiem klīrenss samazinās par aptuveni 20%, bet pacientiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes – par 80% (Tab. Nr. 10.).

**Tabula Nr. 10. Bivalirudīna farmakokinētikas parametri pacientiem ar normālu un traucētu nieru funkciju.**

Nieru funkcijas raksturojums (GFĀ)	Klīrenss (ml/min/kg)	Pusperiods (minūtes)
Normāla nieru funkcija ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Viegli nieru funkcijas traucējumi (60–89 ml/min)	3,4	22
Vidēji smagi nieru funkcijas traucējumi (30–59 ml/min)	2,7	34
Smagi nieru funkcijas traucējumi (10–29 ml/min)	2,8	57
Pacienti, kuri atkarīgi no dialīzes ( <i>off-dialysis</i> )	1,0	3,5 stundas

Pacientiem ar nieru mazspēju Angiox terapijas laikā ir jākontrolē koagulācijas parametri, piemēram, ACT.

Gados vecāki pacienti: Bivalirudīna farmakokinētika gados vecāku pacientu organismā ir pēfīta nieru farmakokinētikas pētījuma ietvaros. Devas korekciju šajā pacientu grupā pamato pacienta nieru funkcija (skatīt apakšpunktā 4.2.).

Pacienta dzimums: Pacienta dzimums bivalirudīna farmakokinētiku neietekmē.

Ķermeņa masa: Bivalirudīna devu (mg/kg) koriģē atbilstoši pacienta ķermeņa masai.

### 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniski pētījumi par drošību, farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un reproduktīvo toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Toksicitāti dzīvniekiem attiecībā pret atkārtotu vai ilgstošu preparāta iedarbību (1 diena līdz 4 nedēļas, iedarbības intensitāte – vielas koncentrācija līdz 10 reizēm pārsniedz klīniskajā praksē izmantojamo stabilo koncentrāciju plazmā) ierobežo pastiprināta farmakoloģiskā iedarbība. Salīdzinot vienreizējas un atkārtotas devas, ir konstatēts, ka vielas toksicitāte pirmkārt ir saistīta ar tās iedarbības ilgumu. Visas nevēlamās, pārliekas farmakoloģiskās aktivitātes izraisītās blakusparādības, gan primārās, gan sekundārās, bija atgriezeniskas. Nevēlamās blakusparādības, ko izraisīja ilgstošs fizioloģisks stress kā atbilde uz ne-homeostatisku koagulācijas stāvokli, pēc īslaicīgas (ilgums salīdzināms ar klīniskajā praksē izmantojamo) preparāta iedarbības nenovēroja pat tad, ja izmantotās devas bija daudz lielākas.

Bivalirudīns ir paredzēts īslaicīgai lietošanai, tādēļ dati par bivalirudīna ilgtermiņa karcinogēno potenciālu nav pieejami. Tomēr ir jāatzīmē, ka bivalirudīnam mutagēnas un klastogēnas īpašības, veicot attiecīgus standartpētījumus, nav konstatētas.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts

Nātrija hidroksīda šķīdums (pH korekcijai).

### 6.2 Nesaderība

Sakarā ar iespējamu izgulsnēšanos, mikrodaļiņu veidošanos vai ievērojamu nogulšņu veidošanos ar infūzijas sistēmu, kas izmantota bivalirudīna ievadei, nav atļauts ievadīt sekojošas zāles: alteplāzi, amiodarona hidrohlorīdu, amfotericīnu B, hlorpromazīna hidrohlorīdu, diazepāmu, prochlorperazīna edisilātu, reteplāzi, streptokināzi un vankomicīna hidrohlorīdu.

Sekojošas sešas zāles uzrāda devu koncentrācijas nesaderību ar bivalirudīnu. Tabulā Nr. 11 ir apkopoti dati par noteikto zāļu saderīgu un nesaderīgu koncentrāciju ar bivalirudīnu. Zāles, kurām pie lielām

koncentrācijām ir nesaderība ar bivalirudīnu, ir šādas: dobutamīna hidrohlorīds, famotidīns, haloperidola laktāts, labetalola hidrohlorīds, lorazepāms un prometazīns HCL.

**Tabula Nr. 11. Zāles ar devu koncentrācijas nesaderību ar bivalirudīnu.**

Zāles ar devu koncentrācijas nesaderību	Saderīga koncentrācija	Nesaderīga koncentrācija
Dobutamīns HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidīns	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidola laktāts	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalols HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepāms	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazīns HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Pēc izšķīdināšanas: Ir pierādīts, ka uzglabājot temperatūrā 2–8 °C, šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas.

Pēc atšķaidīšanas: Ir pierādīts, ka uzglabājot temperatūrā 25 °C, šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas.

No mikrobioloģijas viedokļa preparāts ir jāizlieto nekavējoties. Gadījumā, ja preparāts nav izlietots tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Parasti, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, uzglabāšanas laiks nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas (temperatūrā no 2 līdz 8 °C).

### 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Liofilizēts pulveris: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pulvera šķīdums pēc izšķīdināšanas: Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt.

Pulvera šķīdums pēc atšķaidīšanas: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

### 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Angiox piegādā kā liofilizētu pulveri 10 ml tilpuma vienreizējai lietošanai paredzētos I tipa stikla flakonos ar butila gumijas aizbāzni un noslēdzošu gofrēta alumīnija korķi.

Angiox ir pieejams iepakojumos pa 2 un 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

#### Sagatavošanas instrukcija

Angiox jā sagatavo un jāievada aseptiskos apstākļos.

Vienā Angiox flakonā ievada 5 ml sterila injekciju ūdens. Flakonu viegli groza, līdz tā saturs ir izšķīdis un šķīdums ir dzidrs.

No flakona paņem 5 ml šķīduma, ko tālāk atšķaida līdz 50 ml tilpumam ar 5% glikozes injekciju šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu. Iegūtajā šķīdumā bivalirudīna koncentrācija ir 5 mg/ml.

Iegūtais šķīdums vizuāli jāpārbauda attiecībā uz sīku daļiņu klātbūtni un iespējamu krāsas maiņu. Šķīdumus, kas satur sīkas daļiņas, lietot nav atļauts.

Iegūtais šķīdums ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/04/289/001-002

## **9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

20.09.2004/20.09.2009

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

11/2009

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu>.

## **PIELIKUMS II**

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I)  
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

## **A RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbildīgs par gala produktu, nosaukums un adrese

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Vācija

## **B REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

- **PIEGĀDES UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI, KO NOSAKA REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Medikaments, kas izsniedzams pret recepti (Skat. Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

*Zāļu riska vadības plāns (ZRVP)*

Šīs reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt klīniskos pētījumus un papildus zāļu drošuma uzraudzības aktivitātes saskaņā ar Farmakovigilances plānu, kas ietverts Zāļu riska vadības plāna 8. versijā (Modulis 1.8.2.) un turpmākajās ZRVP versijās, kas apstiprinātas Eiropas Komisijā.

Saskaņā ar Eiropas vadlīnijām par humāno zāļu riska menedžmenta sistēmu, atjaunināts ZRVP jāiesniedz vienlaikus ar nākamo periodisko drošības ziņojumu (PSUR).

Bez tam atjaunināts ZRVP jāiesniedz, ja

- Saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt patreizējo drošības informāciju, farmakovigilances plānu vai riska samazināšanas aktivitātes
- 60 dienu laikā, ja ir ievērojamas izmaiņas farmakovigilancē vai riska samazināšanas aktivitātēs
- Pēc Eiropas zāļu novērtēšanas komitejas (EMA) pieprasījuma

**PIELIKUMS III**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējais kartona iepakojums (2 flakoni)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Angiox 250 mg pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
bivalirudin

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Viens flakons satur 250 mg bivalirudīna.  
Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīduma satur 50 mg bivalirudīna.  
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 5 mg bivalirudīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, nātrijs hidroksīds 2%.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.  
2 flakoni.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāizlasa instrukcija.  
Intravenozai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {MM/GGGG}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Liofilizēts pulveris: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pulvera šķīdums: Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2–8 °C). Nesasaldēt.

Atšķaidīts šķīdums: Uzglabā temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

Visi neizlietotie šķīdumi ir jāiznīcina.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

The Medicines Company UK Ltd  
115L MiltonPark  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX 14 4SA  
LIELBRITĀNIJA

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/04/289/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējais kartona iepakojums (10 flakoni)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Angiox 250 mg pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
bivalirudin

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Viens flakons satur 250 mg bivalirudīna.  
Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīduma satur 50 mg bivalirudīna.  
Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 5 mg bivalirudīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, nātrijs hidroksīds 2%.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.  
10 flakoni.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāizlasa instrukcija.  
Intravenozai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {MM/GGGG}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Liofilizēts pulveris: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pulvera šķīdums: Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2–8 °C). Nesasaldēt.

Atšķaidīts šķīdums: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

Visi neizlietotie šķīdumi ir jāiznīcina.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX 14 4SA  
LIELBRITĀNIJA

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/04/289/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Angiox 250 mg pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
bivalirudin  
Intravenozai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Pirms lietošanas izlasīt instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 mg

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

### Angiox 250 mg pulveris injekciju vai infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai. bivalirudin

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet savam ārstam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Angiox un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Angiox lietošanas
3. Kā Angiox lieto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Angiox
6. Sīkāka informācija

#### **1. KAS IR ANGIOX UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

Angiox satur vielu pazīstamu kā bivalirudīns, kas ir antitrombotiskas zāles, ko lieto, lai novērstu asins trombu (trombozes) veidošanos.

Angiox lieto:

- Pacientiem ar sāpēm krūtīs sirds slimības dēļ (akūts koronārais sindroms – AKS);
- Ķirurģisku manipulāciju laikā, lai ārstētu asinsvadu nosprostojumus (angioplastija un/vai perkutāna koronāra intervence – PCI).

#### **2. PIRMS ANGIOX LIETOŠANAS**

**Nelietojiet Angiox šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret bivalirudīnu vai kādu citu Angiox sastāvdaļu (citas sastāvdaļas skatīt 6. punktā) vai hirudīnu;
- Ja Jums ir vai nesen ir bijusi kuņģa, zarnu, urīnpūšļa vai citu orgānu asiņošana, piemēram, ja izkārnījumos vai urīnā novērojat asins klātbūtni (izņēmums ir menstruālā asiņošana);
- Ja Jums ir vai ir bijusi apgrūtināta asins recēšana (pazemināts trombocītu skaits);
- Ja Jums ir smaga hipertensija (augsts asinsspiediens);
- Ja Jums ir sirds audu infekcija;
- Ja Jums ir smaga nieru patoloģija vai ja Jums ir nepieciešama dialīze.

Šaubu gadījumos jautājiet ārstam.

**Īpaša piesardzība, lietojot Angiox**

- Ja notiek asiņošana (ja tā notiek, ārstēšana ar Angiox jāpārtrauc). Ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs, vai jums nesākas asiņošana.
- Ja iepriekš esat saņēmis Angiox līdzīgas zāles (piem. lepirudīnu).
- Pirms veikt injekciju vai infūziju, ārsts jums pastāstīs par alerģiskas reakcijas pazīmēm. Šādas reakcijas ir retas (ietekmē 1 līdz 10 pacientus uz katriem 10 000).
- Ja jums tiek veikta staru terapija asinsvadiem, kas apgādā sirdi ar asinīm (tā sauktā beta vai gamma brahiterapiju).

- Ja jūs esat bērns (jaunāks par 18 gadiem), jo šis medicīniskais preparāts nav jums piemērots.

### Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam

- par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes;
- ja lietojat asins šķīdinātājus (antikoagulantus, piemēram, varfarīnu) vai zāles asins trombu veidošanās profilaksei (antitrombotiskus);

Minētās zāles, ja tās lieto vienlaicīgi ar Angiox, var paaugstināt asiņošanas risku.

### Grūtniecība un zīdīšanas periods

Jums jāinformē savs ārsts, ja

- Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs domājat, ka varētu būt iestājusies grūtniecība;
- ja to plānojat;
- zīdāt bērnu.

Grūtniecības laikā Angiox lietošana ir ieteicama tikai tad, ja preparāta lietošana Jums ir ļoti nozīmīga. Lēmumu par to, vai šāda terapija Jums ir piemērota, pieņems ārsts.

Ja barojat bērnu ar krūti, lēmumu par to, vai jālieto Angiox, pieņems ārsts.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pētīta Angiox ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, bet ņemot vērā zāļu īslaicīgo iedarbību un ka tas tiek lietots tikai slimnīcas apstākļos, jādomā, ka tas neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## 3. KĀ LIETO ANGIOX

Ārstēšanās ar Angiox notiek tikai ārsta uzraudzībā. Ārsts arī noteiks nepieciešamo devu un sagatavos zāles lietošanai.

Angiox injicē vēnā (nekad neievada intramuskulāri), pēc kā seko tā infūzija (ievadīšana pa pilienam). Ārstēšanu nozīmē un uzrauga ārsts ar pieredzi sirds slimību ārstēšanā.

Zāļu deva ir atkarīga no Jūsu svara un plānotās ārstēšanas.

### Devas

**Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (AKS)** rekomendējamā deva, **terapiju uzsākot** ir:

- **0,1 mg/kg** ķermeņa svara injekcijas veidā, pēc kā seko tā infūzija (šķīduma ievade pa pilienam)- **0,25 mg/kg** ķermeņa svara stundā.

Ja **pēc šīs devas** Jums nepieciešams veikt perkutāno koronāro intervenci (PCI) rekomendējamā deva ir:

- **0,5 mg/kg** ķermeņa svara injekcijas veidā, pēc kā seko tā infūzija (šķīduma ievade pa pilienam)- **1,75 mg/kg** ķermeņa svara stundā.
- Pēc šīs manipulācijas atgriežas pie iepriekšējās infūzijas devas- **0,25 mg/kg** ķermeņa svara stundā.

Ja jums ir nepieciešama koronārās artērijas šuntēšanas operācija, ārstēšana ar bivalirudīnu tiks pārtraukta vienu stundu pirms operācijas vai jums tiks veikta papildu devas injekcija **0,5 mg/kg** ķermeņa svara, kam sekos infūzija **1,75 mg/kg** ķermeņa svara stundā.

**Pacientiem, kuriem ārstēšanu uzsāk ar perkutānu koronāru intervenci (PCI),** rekomendējamā deva ir:

- **0,75 mg/kg** ķermeņa svara injekcijas veidā, pēc kā seko tā infūzija (šķīduma ievade pa pilienam)-**1,75 mg/kg** ķermeņa svara stundā (infūzija var ilgt līdz 4 stundām).

Ja Jums ir vidēji smaga nieru slimība, Angiox deva tiks samazināta.

Ārstēšanas ilgumu noteiks Jūsu ārsts.

**Ja esat lietojis Angiox vairāk nekā noteikts**

Ārsts noteiks, kāda jums būs ārstēšana, tai skaitā zāļu lietošanas pārtraukšanu un slimības pazīmju monitorēšanu.

Šaubu gadījumā jautājiet savam ārstam.

#### **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, arī Angiox var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādībām ir sastopamības biežums, kas tiek definēts šādi:

- ļoti bieži: ietekmē vairāk kā 1 pacientu no katriem 10
- bieži: ietekmē 1 līdz 10 pacientus no katriem 100
- retāk: ietekmē 1 līdz 10 pacientus no katriem 1000
- reti: ietekmē 1 līdz 10 pacientus no katriem 10 000
- ļoti reti: ietekmē mazāk kā 1 pacientu no katriem 10 000
- nav zināms: pēc pieejamajiem datiem sastopamības biežums nav nosakāms.

Nevēlamo blakusparādību gadījumā Jums nepieciešama medicīniska palīdzība.

Visbiežāk un vissvarīgākā nevēlamā blakusparādība, lietojot Angiox, ir asiņošana, kas var uzsākties jebkurā vietā organismā. Asiņošana var būt masīva un **retos** gadījumos pat letāla. Asiņošana visticamāk var notikt, ja Angiox tiek lietots kombinācijā ar citu antikoagulantu vai antitrombotisku medikamentu (skatīt 2. apakšpunktu „Citu zāļu lietošana”).

Ja Jūs novērojat potenciāli bīstamas blakusparādības:

- **Kamēr esat slimnīcā- nekavējoties ziņojiet par tām ārstam vai medmāsai.**
- **Ja esat jau izrakstīts no slimnīcas- nekavējoties dodaties uz tuvākās slimnīcas Uzņemšanas nodaļu.**
- **Asiņošana- ļoti bieža** blakusparādība. Tās rezultātā var rasties anēmija (pazemināts asins šūnu skaits) vai hematoma (zilums).
- **Alerģiskas reakcijas**, t.sk. izsitumi (nātrene), nieze pa visu ķermeni, spiedoša sajūta krūškurvī. Šīs ir **retāk** sastopamas blakusparādības, kas var rasties smagās formās un pat beigties ar letālo iznākumu.
- **Tromboze** (asins receklis), kas var izraisīt nopietnas komplikācijas, kā piemēram, sirdslēkmi. **Bieži** sastopama.
- **Asiņošana un zilums punkcijas vietā** (pēc PCI), kas mēdz būt arī sapīgas parādības. **Bieži** sastopamas.

Ja Jūs novērojat potenciāli mazāk bīstamas blakusparādības:

- **Kamēr esat slimnīcā- nekavējoties ziņojiet par tām ārstam vai medmāsai.**

- **Ja esat jau izrakstīts no slimnīcas- nekavējoties dodaties uz tuvākās slimnīcas Uzņemšanas nodaļu.**

Retākas blakusparādības

- **Liels zilums** (To var būt izraisījis samazināts trombocītu skaits Jūsu asinīs. Tas var gan aizkavēt asins recēšanu, gan veicināt).
- Galvassāpes
- Asinsspiediena izmaiņas
- Sirds ritma traucējumi
- Slikta dūša (nelabums) un/ vai vemšana
- Sāpes mugurā
- Sāpes krūtīs
- Elpas trūkums
- Izsitumi

**Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam.**

## 5. KĀ UZGLABĀT ANGIOX

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Angiox pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „Derīgs līdz...”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Liofilizēts pulveris: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pulvera šķīdums pēc izšķīdināšanas: Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt.

Pulvera šķīdums pēc atšķaidīšanas: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Iegūtais šķīdums ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens.

Ārsts pārbaudīs iegūto šķīdumu. Šķīdumus, kas satur sīkas daļiņas vai mainījuši krāsu, lietot nav atļauts.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Angiox satur

- Aktīvā viela ir bivalirudīns.
  - Katrs flakons satur 250 mg bivalirudīna.
  - Pēc izšķīdināšanas 1 ml satur 50 mg bivalirudīna.
  - To atšķaidot, 1 ml šķīduma satur 5 mg bivalirudīna.
- Citas sastāvdaļas ir mannitols un nātrija hlorīds (pH korekcijai)

### Angiox ārējais izskats un iepakojums

Angiox ir balts vai gandrīz balts pulveris stikla flakonā.

Angiox ir pieejams iepakojumos pa 2 vai 10 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon

Oxfordshire  
OX14 4SA  
LIELBRITĀNIJA

**Ražotājs:**

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**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

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta: 11/2009**

sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā  
<http://www.emea.europa.eu>.