

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Angiox 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg biwalirudyny.

Po odtworzeniu leku 1 ml roztworu zawiera 50 mg biwalirudyny.

Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg biwalirudyny.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie białej lub szarobiałej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Angiox jest wskazany jako preparat o działaniu przeciwzakrzepowym do stosowania u pacjentów dorosłych poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *Percutaneous Coronary Intervention* – PCI), w tym pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST segment elevation myocardial infarction* – STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI).

Angiox jest również wskazany u pacjentów dorosłych z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. *unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction* – UA/NSTEMI), u których jest planowana pilna lub wczesna interwencja chirurgiczna.

Preparat Angiox powinien być stosowany z aspiryną lub kłopidrogelem.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Angiox powinien podawać lekarz doświadczony w leczeniu ostrych incydentów wieńcowych lub w zabiegach rewaskularyzacji na naczyniach wieńcowych.

#### Dawkowanie

*Pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), w tym interwencji pierwotnej (pPCI)*

Zalecane dawkowanie preparatu Angiox u pacjentów przygotowywanych do PCI to 0,75 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym preparat podaje się we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę, przynajmniej przez cały czas trwania zabiegu. Wlew ten można kontynuować do 4 godzin po zakończeniu PCI, o ile jest to uzasadnione klinicznie. Po zakończeniu wlewu podawanego z szybkością 1,75 mg/kg mc. na godzinę można podać wlew, w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę, który można kontynuować przez 4 do 12 godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie.

Pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

#### *Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI)*

Zalecana dawka początkowa preparatu Angiox dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) to 0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 0,25 mg/kg/h we wlewie dożylnym. Pacjenci, u których kontynuacja leczenia jest niezbędna, mogą mieć podawany preparat we wlewie dożylnym w dawce 0,25 mg/kg mc. na godzinę do 72 godzin.

U pacjentów przygotowywanych do PCI przed zabiegiem należy podać dodatkowo biwalirudynę w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a następnie 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym w czasie trwania zabiegu. Po wykonaniu PCI lek można podawać w zmniejszonej dawce do 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę przez 4 do 12 godzin, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG) bez krążenia pozaustrojowego, podawanie biwalirudyny we wlewie dożylnym (IV) powinno być kontynuowane do zabiegu. Przed zabiegiem należy podać preparat w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a następnie kontynuować podawanie leku we wlewie dożylnym w dawce 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę przez okres trwania zabiegu.

U pacjentów przygotowywanych do CABG z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, wlew biwalirudyny powinien być kontynuowany do 1 godziny przed zabiegiem. Następnie wlew należy przerwać, a pacjentowi należy podać niefrakcjonowaną heparynę (UFH).

Bezpieczeństwo i skuteczność podawania preparatu Angiox tylko w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) nie zostało określone i nie jest zalecane, nawet jeśli jest planowany krótki zabieg PCI.

W celu oceny aktywności biwalirudyny można wykonać badanie czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. *Activated Clotting Time – ACT*).

Aby zmniejszyć możliwość wystąpienia niskich wartości ACT, odtworzony i rozcieńczony preparat należy przed podaniem dokładnie wymieszać, zaś samo podanie preparatu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powinno być zdecydowane i szybkie.

Wartości ACT po 5 minutach po podaniu biwalirudyny w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) wynoszą średnio  $365 \pm 100$  sekund. Jeżeli wartość ACT po 5 minutach jest mniejsza niż 225 sekund, należy ponownie podać preparat w dawce 0,3 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Jeżeli wartość ACT jest większa niż 225 sekund i wlew w dawce 1,75 mg/kg masy ciała jest prawidłowo podawany, dalsze monitorowanie nie jest już konieczne.

Koszulkę tętniczą można usunąć po upływie 2 godzin od zakończenia podawania wlewu biwalirudyny; nie ma konieczności dalszego monitorowania ACT.

#### *Niewydolność nerek*

Angiox jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min), a także u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, leczonych z powodu ACS, dawka (0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus)/0,25 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym) nie musi być dostosowywana.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego GFR w granicach 30-59 ml/min) poddawanych PCI (niezależnie od tego, czy otrzymywali biwalirudynę z powodu ACS, czy też nie) powinno się zmniejszyć szybkość wlewu do 1,4 mg/kg masy ciała na godzinę. Natomiast dawka do podania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powinna pozostać na tym samym poziomie jak opisana w dawkowaniu dotyczącym ACS lub PCI.

U pacjentów z niewydolnością nerek podczas PCI zaleca się monitorowanie czasu krzepnięcia, takiego jak ACT.

Czas ACT należy oznaczyć po 5 minutach po podaniu preparatu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Jeżeli wartość ACT jest mniejsza niż 225 sekund, należy podać w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) drugą dawkę 0,3 mg/kg masy ciała, a następnie ponownie oznaczyć ACT po 5 minutach po podaniu drugiej dawki preparatu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że metabolizm wątrobowy biwalirudyny jest ograniczony, zatem nie prowadzono swoistych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności działania biwalirudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność, ze względu na związane z podeszłym wiekiem upośledzenie czynności nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma wystarczających wskazań do stosowania preparatu Angiox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### *Stosowanie z innymi lekami przeciwzakrzepowymi*

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) standardowe leczenie wspomagające stosowane przed przyjęciem do szpitala powinno obejmować kłopidogrel i może obejmować wczesne podanie niefrakcjonowanej heparyny UFH (patrz punkt 5.1).

Stosowanie preparatu Angiox należy rozpocząć po upływie 30 minut po przerwaniu stosowania niefrakcjonowanej heparyny podawanej dożylnie lub po upływie 8 godzin po przerwaniu stosowania heparyny o małej masie cząsteczkowej podawanej podskórnice.

Angiox może być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem GPIIb/IIIa. W celu uzyskania dalszych informacji na temat stosowania biwalirudyny z inhibitorami GPIIb/IIIa lub bez nich – patrz punkt 5.1

#### Sposób podawania

Preparat Angiox jest przeznaczony do stosowania dożylnego (*iv.*).

Preparat Angiox należy najpierw odtworzyć do postaci roztworu zawierającego biwalirudynę w stężeniu 50 mg/ml. Odtworzony materiał poddaje się następnie dalszemu rozcieńczeniu do całkowitej objętości 50 ml, aby otrzymać roztwór biwalirudyny o stężeniu 5 mg/ml.

Odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać.

Pełną instrukcję dotyczącą sposobu podawania zamieszczono w punkcie 6.6.

Preparat Angiox podaje się w dawce zależnej od masy ciała, składającej się z początkowego bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus *iv*, który podaje się zdecydowanie i szybko) oraz z wlewu *iv*.

### 4.3 Przeciwwskazania

Angiox jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którykolwiek ze składników preparatu, lub na hirudynę,
- z czynnym krwawieniem lub zwiększonym ryzykiem krwawienia z powodu zaburzeń hemostazy i (lub) nieodwracalnych zaburzeń krzepnięcia,
- u pacjentów z ciężkim, nie dającym się ustabilizować nadciśnieniem tętniczym,
- u pacjentów z podoстрыm bakteryjnym zapaleniem wsierdza,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) oraz u pacjentów dializowanych.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Angiox nie jest przeznaczony do stosowania domięśniowego. Nie należy podawać preparatu domięśniowo.

#### Krwotok

W czasie leczenia pacjent musi być uważnie obserwowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia, w szczególności wówczas, gdy biwalirudyna jest stosowana równocześnie z innym lekiem przeciwzakrzepowym (patrz punkt 4.5). Choć większość przypadków krwawień związanych ze stosowaniem biwalirudyny u pacjentów poddawanych PCI występuje w miejscu wkłucia do tętnicy, to jednak istnieje możliwość wystąpienia krwotoku w dowolnym miejscu w trakcie leczenia. Na wystąpienie krwotoku może wskazywać niewyjaśniony spadek hematokrytu, stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi. W razie stwierdzenia lub podejrzenia krwawienia należy przerwać leczenie preparatem.

Nie jest znane antidotum na biwalirudynę, ale jej działanie zanika dość szybko ( $T_{1/2}$  wynosi 35 do 40 minut).

#### Stosowanie z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwzakrzepowymi

Skojarzone stosowanie leków przeciwzakrzepowych może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.5). W przypadku skojarzenia biwalirudyny z lekiem przeciwplatekowym lub przeciwzakrzepowym, należy regularnie monitorować kliniczne i biologiczne parametry układu krzepnięcia.

W przypadku osób zażywających warfarynę, którzy równocześnie otrzymują biwalirudynę, należy rozważyć monitorowanie znormalizowanego wskaźnika międzynarodowego (INR), aby upewnić się, że po zakończeniu leczenia biwalirudyną powraca on do wartości sprzed leczenia.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego były sporadycznie ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ) odnotowywane w badaniach klinicznych. W związku z tym, należy poczynić odpowiednie przygotowania na

ewentualność ich wystąpienia. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach nadwrażliwości, obejmujących wykwity pokrzywkowe, uogólnioną pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksję. W razie wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi sposobu postępowania w przypadku wstrząsu. Po wprowadzeniu preparatu na rynek bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ) zgłaszano przypadki anafilaksji, w tym wstrząsu anafilaktycznego ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8).

Przypadki pojawienia się przeciwciał przeciwko biwalirudynie obserwowano rzadko, a ich występowanie nie wiązało się z klinicznym rozpoznaniem reakcji alergicznych lub anafilaktycznych. W przypadku pacjentów, u których uprzednie stosowanie lepirudyny spowodowało wytwarzanie przeciwciał przeciwko lepirudynie, należy zachować ostrożność.

#### Ostra zakrzepica w stencie

Ostrą zakrzepicę w stencie obserwowano u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI). Leczenie polegało na ponownej rewaskularyzacji naczynia (ang. *Target Vessel Revascularisation* -TVR) (patrz punkt 4.8 i 5.1). Pacjent powinien pozostać co najmniej przez dobę w szpitalu posiadającym odpowiednie środki do leczenia powikłań niedokrwiennych, a pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

#### Brachyterapia

Śródzabiegowe tworzenie się skrzepliny obserwowano w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania gamma i po podaniu preparatu Angiox.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu Angiox w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania beta.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Przeprowadzono badania interakcji z lekami przeciwplatekowymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, tyklopidyną, klopidoogrelem, abcyksymabem, eptyfibatydem i tyrofibanem. Wyniki tych badań nie sugerują występowania interakcji farmakodynamicznych z badanymi lekami.

Na podstawie znajomości mechanizmu działania tych leków można stwierdzić, że w czasie skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych (heparyny, warfaryny, leków trombolitycznych i leków przeciwplatekowych) należy się liczyć ze zwiększonym ryzykiem krwawień.

W każdym przypadku skojarzonego stosowania biwalirudyny z lekami przeciwplatekowymi lub lekiem przeciwzakrzepowym należy regularnie kontrolować kliniczne i biologiczne parametry hemostazy.

### **4.6 Ciąża i laktacja**

#### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych lub istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania biwalirudyny u kobiet ciężarnych. Nie przeprowadzono wystarczających badań na zwierzętach dotyczących wpływu biwalirudyny na ciążę, rozwój zarodka/płodów, przebieg porodu czy rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Preparatu Angiox nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile stan kliniczny pacjentki nie wymaga leczenia biwalirudyną.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy biwalirudyna przenika do mleka matki. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania preparatu Angiox u kobiet karmiących piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych dane dotyczące krwawień zostały zebrane osobno na podstawie niepożądanych reakcji na lek oraz zestawione w tabeli 8 wraz z definicjami krwawienia stosowanymi w poszczególnych badaniach.

Badanie HORIZONS (pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)).

Poniższe dane dotyczące działań niepożądanych bazują na badaniu klinicznym z zastosowaniem biwalirudyny u pacjentów ze STEMI poddawanych zabiegowi pPCI; 1800 pacjentów było zakwalifikowanych do leczenia samą biwalirudyną, 1802 do leczenia heparyną i inhibitorami GPIIb/IIIa. Poważne działania niepożądane zgłaszano częściej w grupie leczonej heparyną i inhibitorami GPIIb/IIIa niż w grupie leczonej biwalirudyną.

Łącznie u 55,1% pacjentów otrzymujących biwalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 8,7% wystąpiła reakcja niepożądana na lek. Działania niepożądane związane z biwalirudyną podzielone według układów i narządów umieszczono w tabeli 1.

Częstość występowania zakrzepicy w stenciu w ciągu pierwszej doby wynosiła 1,5% u pacjentów otrzymujących biwalirudynę w porównaniu do 0,3% u pacjentów leczonych heparyną UFH i inhibitorami GPIIb/IIIa ( $p=0,0002$ ). Dwa przypadki zakrzepicy w stenciu zakończyły się zgonem, po jednym w każdej grupie badanej. Częstość występowania zakrzepicy w stenciu w okresie od upływu pierwszej doby do 30 dni wynosiła 1,2% u pacjentów otrzymujących biwalirudynę w porównaniu do 1,9% u pacjentów leczonych heparyną UFH i inhibitorami GPIIb/IIIa ( $p=0,1553$ ). Łącznie 17 pacjentów zmarło na skutek podostrej zakrzepicy w stenciu: 3 w grupie otrzymującej biwalirudynę, a 14 w grupie leczonej heparyną UFH i inhibitorami GPIIb/IIIa. Nie było statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania zakrzepicy w stenciu pomiędzy badanymi grupami po upływie 30 dni ( $p=0,3257$ ) i po upływie roku ( $p=0,7754$ ).

##### *Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie*

W badaniu HORIZONS zarówno duże, jak i małe krwawienia występowały często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ). Częstość występowania zarówno dużych, jak i małych krwawień była znacząco mniejsza u pacjentów leczonych biwalirudyną w porównaniu do pacjentów leczonych heparyną i inhibitorami GPIIb/IIIa. Częstość występowania dużych krwawień przedstawiono w tabeli 8. Duże krwawienie występowało najczęściej w miejscu nakłucia powłok koszulką tętniczą. Najczęstszym zdarzeniem był krwiak w miejscu wkłucia o średnicy  $\geq 5$  cm.

W badaniu HORIZONS trombocytopenia wystąpiła u 26 (1,6%) pacjentów leczonych biwalirudyną i u 67 (3,9%) pacjentów leczonych heparyną i inhibitorami GPIIb/IIIa. Wszyscy ci pacjenci z grupy leczonej biwalirudyną otrzymywali jednocześnie aspirynę oraz wszyscy z jednym wyjątkiem otrzymywali kłopidogrel, a 15 otrzymywało także inhibitory GPIIb/IIIa.

**Tabela 1. Badanie HORIZONS; dane dotyczące reakcji niepożądanych**

Klasyfikacja układów organizmu	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$ )	Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$ )
Zaburzenia krwi i układu		Anemia,	

chłonnego		trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs, w tym również doniesienia o ich śmiertelnym skutku	
Zaburzenia układu nerwowego		Krwotok śródczaszkowy	Ból głowy
Zaburzenia serca		Dławica piersiowa, zakrzepica tętnicy wieńcowej	
Zaburzenia naczyniowe	Duży krwotok w jakimkolwiek miejscu, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, małe krwawienie	Krwiak, niedociśnienie tętnicze	Tętniak rzekomy naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit		Krwotok w przestrzeni pozaotrzewnowej, krwotok z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego, melena (smoliste stolce), nudności	Krwotok z przełyku, krwotok w jamie otrzewnej, krwiak w przestrzeni pozaotrzewnowej, wymioty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie, krwawienie z nosa, krwotok płucny	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Krwiak podskórny		Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle pachwiny
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych i chirurgicznych	Zakrzepica w stencie naczyń wieńcowego, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, krwiak w miejscu wkłucia do naczyń, krwotok z miejsca wkłucia do naczyń	Uszkodzenie reperfuzyjne (brak odpływu lub powolny odpływ), stłuczenie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz	

Badanie ACUITY (Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI))

Poniższe dane dotyczące działań niepożądanych bazują na badaniu klinicznym z zastosowaniem biwalirudyny u 13 819 pacjentów z ACS; 4612 pacjentów było zakwalifikowanych do stosowania samej biwalirudyny, 4604 do stosowania biwalirudyny i inhibitorów GPIIb/IIIa, a 4603 pacjentów

zakwalifikowano do leczenia niefrakcjonowaną heparyną/enoksaparyną z inhibitorami GPIIb/IIIa. Działania niepożądane występowały częściej u kobiet i u pacjentów powyżej 65 roku życia w obu porównywanych grupach stosujących biwalirudynę i heparynę niż u mężczyzn i młodszych pacjentów.

U około 23,3% pacjentów otrzymujących biwalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a 2,1% doświadczyło reakcji niepożądanych. Działania niepożądane związane z biwalirudyną podzielone według układów i narządów umieszczono w tabeli 2.

#### *Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie*

W badaniu ACUITY dane dotyczące krwawień i reakcji niepożądanych zostały zestawione oddzielnie.

Duże krwawienie w badaniu ACUITY definiowano jako jeden z następujących rodzajów krwawienia: śródczaszkowe; do przestrzeni pozaotrzewnowej; śródgałkowe; krwotok z miejsca dostępu do naczynia, wymagający interwencji radiologicznej lub chirurgicznej; krwiak w miejscu wkłucia o średnicy  $\geq 5$  cm; spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 4$  g/dl bez wyraźnego źródła krwawienia; spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 3$  g/dl z wyraźnym źródłem krwawienia; ponowna operacja z powodu krwawienia; zastosowanie transfuzji dowolnego produktu krwiopochodnego. Małe krwawienie definiowano jako każde krwawienie nie spełniające kryteriów dużych krwawień. Małe krwawienia występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ), a duże krwawienia często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

Częstość występowania dużych krwawień przedstawiono w tabeli 8 dla populacji całkowitej (ITT), a w tabeli 10 dla populacji leczonej zgodnie z protokołem (pacjenci otrzymujący kłopidogrel i aspirynę). Duże i małe krwawienia znacząco rzadziej występowały w pacjentów leczonych tylko biwalirudyną niż u pacjentów leczonych heparyną z inhibitorami GPIIb/IIIa i biwalirudyną z inhibitorami GPIIb/IIIa. Podobne zmniejszenie występowania krwawień obserwowano u pacjentów, u których leczenie heparyną zamieniono na leczenie biwalirudyną (N=2078).

Duże krwawienie występowało najczęściej w miejscu nakłucia powłok koszulką tętniczą. Inne mniej częste miejsca krwawienia występujące z częstością większą niż 0,1% (niezbyt często) obejmują krwawienia z „innych” miejsc wkłucia, pozaotrzewnowe, w przewodzie pokarmowym, uchu, nosie lub gardle.

Trombocytopenia wystąpiła u 10 pacjentów leczonych biwalirudyną uczestniczących w badaniu ACUITY (0,1%). Większość tych pacjentów otrzymywała jednocześnie kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, a 6 z 10 pacjentów otrzymywała także inhibitory GPIIb/IIIa. Nie było śmiertelnych przypadków wśród tych pacjentów.

**Tabela 2. Badanie ACUITY; dane dotyczące reakcji niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów organizmu</b>	<b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Często (od <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (od <math>\geq 1/1000</math> do <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (od <math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>\leq 1/1000</math>)</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zwiększenie INR trombocytopenia, anemia.	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs, w tym również doniesienia o ich skutku śmiertelnym	
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy	Krwotok śródczaszkowy

Zaburzenia ucha i błędnika				Krwotok z ucha
Zaburzenia serca				Bradykardia, krwotok do worka osierdziowego
Zaburzenia naczyniowe	Mały krwotok w jakimkolwiek miejscu	Duży krwotok w jakimkolwiek miejscu, w tym również doniesienia o krwotoku śmiertelnym, zakrzepica, w tym również doniesienia o jej śmiertelnym skutku	Niedociśnienie tętnicze	Tętniak rzekomy naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa	Krwotok z gardła, krwioplucie
Zaburzenia żołądka i jelit			Krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z dziąseł, nudności, krwotok w przestrzeni pozaotrzewnowej, melena (smoliste stolce), wymioty	Wymioty krwawe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Krwiak podskórny		Pokrzywka, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle w klatce piersiowej, bóle pleców, bóle pachwiny	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwotok z miejsca wkłucia się do naczynia, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia < 5 cm		Krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia > 5 cm	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Badanie REPLACE-2 (pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej - PCI)

Poniższe dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano na podstawie wyników badań klinicznych bivalirudyny w grupie 6000 pacjentów poddanych PCI, spośród których połowa otrzymała bivalirudynę (REPLACE-2). Zdarzenia niepożądane obserwowano częściej u kobiet i u pacjentów w

wieku powyżej 65 lat – zarówno w grupie otrzymującej biwalirudynę, jak i w grupie porównawczej, w której podawano heparynę – niż w przypadku pacjentów młodszych lub w przypadku mężczyzn.

U około 30% pacjentów otrzymujących biwalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, zaś 3% chorych doświadczyło reakcji niepożądanych. Reakcje niepożądane związane z biwalirudyną sklasyfikowane pod względem układów i narządów, których dotyczą, zostały wymienione w tabeli 3.

#### *Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie*

W badaniu REPLACE-2 dane o krwawieniach zostały wydzielone z danych o zdarzeniach niepożądanych. Częstość występowania dużych krwawień w całkowitej populacji badania przedstawiono w tabeli 8.

Duże krwawienie zdefiniowano jako wystąpienie któregokolwiek z poniższych stanów: krwotok śródczaszkowy, krwotok do przestrzeni pozaotrzewnowej, utrata krwi prowadząca do konieczności przetoczenia co najmniej dwóch jednostek pełnej krwi lub masy czerwonych krwinek lub krwawienie powodujące spadek stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl bądź spadek stężenia hemoglobiny większy niż 4 g/dl (albo hematokrytu o 12%), przy braku zidentyfikowanego miejsca krwawienia. Mały krwotok zdefiniowano jako jakikolwiek stwierdzony epizod krwawienia, który nie spełniał kryteriów dużego krwotoku. Małe krwawienia występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ), natomiast duże krwawienia — często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

Zarówno małe, jak i duże krwawienia występowały znacznie rzadziej w grupie otrzymującej biwalirudynę niż w grupie porównawczej, w której pacjentom podawano heparynę oraz inhibitor GPIIb/IIIa. Duże krwawienia pojawiały się najczęściej w miejscu wkłucia przy wprowadzaniu koszulki tętniczej. Inne, rzadziej obserwowane ( $> 0,1\%$  niezbyt często) miejsca krwawień obejmowały „pozostałe” miejsca wkłucia, przestrzeń pozaotrzewnową, krwawienia w przewodzie pokarmowym oraz krwawienia z ucha, nosa lub gardła.

W badaniu REPLACE-2 trombocytopenia wystąpiła u 20 pacjentów leczonych biwalirudyną (0,7%). Większość z tych pacjentów otrzymywała jednocześnie aspirynę i kłopidogrel, a 10 z 20 pacjentów otrzymywało także inhibitory GP IIb/IIIa. Wśród tych pacjentów nie było żadnych przypadków zgonu.

**Tabela 3. Reakcje niepożądane: dane z badania REPLACE-2**

<b>Klasyfikacja układów organizmu</b>	<b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Często (od <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (od <math>\geq 1/1000</math> do <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (od <math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytopenia, niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs, w tym również doniesienia o ich śmiertelnym skutku	
Zaburzenia układu nerwowego			Bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy
Zaburzenia ucha i błędnika				Krwotok z ucha
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa, krwotok do worka osierdziowego, częstoskurcz komorowy,	

			bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Mały krwotok w jakimkolwiek miejscu	Duży krwotok w jakimkolwiek miejscu, w tym również doniesienia o krwotoku śmiertelnym, zakrzepica, w tym również doniesienia o jej śmiertelnym skutku	Niedociśnienie, inne zaburzenia naczyniowe, anomalie naczyniowe	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, krwotok z gardła, duszność, krwioplucie	
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności, krwotok z dziąseł, wymioty, krwotok w przestrzeni pozaotrzewnowej, krwotok z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle pleców	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Krwotok w miejscu wkłucia się do naczynia, ból w miejscu iniekcji, ból w klatce piersiowej, krwotok w miejscu iniekcji	

#### 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki przedawkowania – podania do 10 razy większej dawki niż zalecana. Obserwowano też przypadki przedawkowania biwalirudyny podawanej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym – do 7,5 mg/kg masy ciała. W niektórych doniesieniach o przedawkowaniu zgłaszano krwawienia.

W przypadkach przedawkowania podawanie biwalirudyny należy natychmiast przerwać, a pacjenta monitorować pod kątem oznak krwawienia.

W razie wystąpienia krwotoku podawanie biwalirudyny należy natychmiast przerwać. Nie jest znane antidotum przeciwko biwalirudynie, ale możliwa jest jej eliminacja drogą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE06.

Angiox jest preparatem zawierającym biwalirudynę, bezpośredni i swoisty inhibitor trombiny, który wiąże się zarówno z punktem katalitycznym, jak i z zewnętrznym punktem wiążącym aniony trombiny, znajdujące się zarówno we frakcji płynnej oraz związanej ze skrzepem.

Trombina odgrywa kluczową rolę w procesie krzepnięcia, rozszczepiając fibrynogen na monomery fibryny i aktywując czynnik XIII do czynnika XIIIa. Pozwala to fibrynie utworzyć połączoną kowalentnymi wiązaniami krzyżowymi strukturę stabilizującą skrzeplinę. Trombina aktywuje również czynniki V i VIII, sprzyjając dalszemu tworzeniu się trombiny, a także pobudza płytki krwi, stymulując ich gromadzenie się i wytwarzanie ziarniny. Biwalirudyna hamuje każde z powyższych działań trombiny.

Wiązanie biwalirudyny z trombiną, a zatem również jej działanie, jest odwracalne, gdyż trombina powoli rozszczepia wiązanie Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> biwalirudyny, w wyniku czego odtwarza aktywne miejsca trombiny. Biwalirudyna początkowo działa jak niekompetycyjny inhibitor trombiny. Z czasem ulega transformacji do inhibitora kompetycyjnego, umożliwiając początkowo zablokowanym cząsteczkom trombiny wchodzenie w interakcje z innymi substratami wykrzepiania i krzepnięcia, jeżeli jest to konieczne.

Wyniki badań *in vitro* wykazują, że biwalirudyna hamuje zarówno trombinę w fazie płynnej (niezwiązaną), jak i związaną ze skrzepem. Biwalirudyna pozostaje aktywna i nie jest neutralizowana przez produkty reakcji uwalniania płytek.

Badania *in vitro* wykazały również, że biwalirudyna przedłuża czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czas trombinowy (TT) oraz czas protrombinowy (PT) w osoczu ludzkim zależnie od stężenia, i że w odpowiedzi na surowice pochodzące od pacjentów z przebyłym, wywołanym działaniem heparyny zespołem małopłytkowości/zakrzepicy (ang. Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrome – HIT/HITTS) nie powoduje agregacji płytek.

Zarówno u zdrowych ochotników jak i u pacjentów, aktywność przeciwwzkrzepowa biwalirudyny jest zależna od dawki i stężenia, czego dowodem jest wydłużenie ACT, APTT, PT, INR oraz TT. Po dożylnym podaniu biwalirudyny w ciągu kilku minut występuje wymierne działanie przeciwwzkrzepowe.

Działanie farmakodynamiczne biwalirudyny można ocenić za pomocą pomiarów działania przeciwwzkrzepowego, w tym ACT. Wartość ACT zwiększa się ze wzrostem dawki i stężenia biwalirudyny w osoczu. Dane uzyskane z badań 366 pacjentów wykazują, że wartość ACT nie zmienia się podczas jednoczesnego podawania inhibitora GPIIb/IIIa.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że zastosowanie biwalirudyny w trakcie wykonywania zabiegu PCI zapewnia odpowiednie działanie przeciwwzkrzepowe.

Badanie HORIZONS (pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)).

Badanie HORIZONS było prospektywnym, wieoośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym w dwóch grupach metodą próby ślepej, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność

biwalirudyny u pacjentów ze STEMI poddawanych zabiegowi pierwotnej interwencji wieńcowej (pPCI) z implantacją stentu uwalniającego paliktaksel (TAXUS™) lub identycznego stentu, ale z niepowlekanego metalu (Express2™). Do badania randomizowano łącznie 3602 pacjentów, którym podawano albo biwalirudynę (1800 pacjentów) albo niefrakcjonowaną heparynę z inhibitorami GPIIb/IIIa (1802). Wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę i kłopidogrel, przy czym ponad dwukrotnie więcej pacjentów (około 64%) otrzymało dawkę wysycającą kłopidogrelu 600 mg niż dawkę 300 mg. Około 66% pacjentów było wcześniej leczonych niefrakcjonowaną heparyną.

Dawka biwalirudyny stosowana w badaniu HORIZONS była taka sama jak w badaniu REPLACE-2 (0,75 mg/kg masy ciała ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie dawka 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym). Łącznie 92,9% pacjentów poddano pierwotnej interwencji wieńcowej (pPCI) w ramach leczenia podstawowego.

Analizę i wyniki badania HORIZONS po 30 dniach dla populacji całkowitej (ITT) przedstawiono w tabeli 4. Wyniki po roku były zgodne z wynikami po 30 dniach.

Definicje krwawień i wyniki w badaniu HORIZONS przedstawia tabela 8.

**Tabela 4. Wyniki badania HORIZONS po 30 dniach (dla populacji całkowitej - ITT)**

Punkt końcowy	biwalirudyna (%)	heparyna niefrakcjonowana + inhibitor GP IIb/IIIa (%)	ryzyko względne [95% CI]	wartość p*
	N = 1800	N = 1802		
<b><u>Złożony punkt końcowy po 30 dniach</u></b>				
Zdarzenia MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Krwawienie duże <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	<0,0001
<b>Składowe niedokrwiennie</b>				
Zgon ze wszystkich przyczyn	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Ponowny zawał	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Ponowna reewaskularyzacja naczyń z niedokrwienia	2,5	1,9	1,29 [0,83;1,99]	0,2561
Udar	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

\*Wartość p w odniesieniu do wyższości terapii.<sup>1</sup> Poważne niepożądane zdarzenia sercowe/niedokrwiennie (MACE) zdefiniowano jako wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: zgon, ponowny zawał, udar lub ponowna reewaskularyzacja naczyń z niedokrwienia.<sup>2</sup> Krwawienie duże określono przy użyciu skali krwawień ACUTY.

**Badanie ACUTY (Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI))**

Badanie ACUTY było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zastosowaniem biwalirudyny z inhibitorami GPIIb/IIIa lub bez nich (odpowiednio grupa B i C) w porównaniu ze stosowaniem niefrakcjonowanej heparyny lub enoksaparyny z inhibitorami GPIIb/IIIa u 13 819 pacjentów z dużym ryzykiem ACS.

W grupach B i C badania ACUITY zalecaną dawką bivalirudyny była początkowa dawka po randomizacji 0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie dawka 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym w trakcie angiografii lub jako zabezpieczenie kliniczne.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu PCI dodatkowo podawano bivalirudynę w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie we wlewie dożylnym zwiększano dawkę do 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę.

W grupie A badania ACUITY niefrakcjonowana heparyna lub enoksaparyna była podawana zgodnie z odpowiednimi wytycznymi w celu zabezpieczenia przed ACS u pacjentów z UA i NSTEMI. Pacjenci w grupach A i B byli także kwalifikowani do otrzymywania inhibitorów GPIIb/IIIa w pierwszym rzędzie w czasie randomizacji (przed angiografią) lub w czasie PCI. Inhibitory GPIIb/IIIa otrzymywało także 356 pacjentów zakwalifikowanych do grupy C.

Charakterystyka wysokiego ryzyka populacji badania ACUITY została potwierdzona w angiografii w ciągu 72 godzin w trzech leczonych grupach. Około 77% pacjentów miało nawracający skurcz naczyń, około 70% pacjentów miało dynamiczne zmiany w EKG lub podwyższone biomarkery sercowe, około 28% miało cukrzycę a około 99 % pacjentów poddano angiografii w ciągu 72 godzin.

Po badaniu angiograficznym, pacjenci byli przyporządkowani: do żadnej grupy (33 %), do PCI (56%) lub do CABG (11%). Jako dodatkowe leczenie przeciwzakrzepowe w badaniu były stosowane aspiryna i klopidogrel.

Pierwsza analiza i rezultaty badania ACUITY po 30 dniach i po roku dla populacji całkowitej (ITT) i pacjentów otrzymujących aspirynę i klopidogrel jak w protokole (przed angiografią lub przed wykonaniem PCI) pokazują tabele 5 i 6.

**Tabela 5. Badanie ACUITY. Różnica w ryzyku wystąpienia złożonego punktu końcowego (dotyczącego niedokrwienia) i jego komponentów w dniu 30 i po roku dla populacji całkowitej (ITT)**

	Populacja całkowita (ITT)				
	Grupa A Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4603) %	Grupa B bivalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4604) %	B-A Różnica w ryzyku (95% CI)	Grupa C Tylko bivalirudyna (N=4612) %	C-A Różnica w ryzyku (95% CI)
<b>30 dzień</b>					
<b>Złożony punkt końcowy</b>	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
<b>Zgon</b>	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
<b>Nieplanowana rewaskularyzacja</b>	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)		0,10 (-0,51, 0,72)
<b>1 rok</b>					
<b>Złożony punkt końcowy</b>	15,3	15,9	0,65 (-0,83,	16,0	0,71 (-0,77,

			2,13)		2,19)
<b>Zgon</b>	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 0,74)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
<b>Nieplanowana rewaskularyzacja</b>	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

**Tabela 6. Badanie ACUITY. Różnica w ryzyku wystąpienia złożonego punktu końcowego (dotyczącego niedokrwienia) i jego komponentów w dniu 30 i po roku u pacjentów otrzymujących aspirynę lub kłopidogrel jak w protokole\***

	<b>Pacjenci otrzymujący aspirynę i kłopidogrel jak w protokole*</b>				
	<b>Grupa A Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4603) %</b>	<b>Grupa B biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4604) %</b>	<b>B-A Różnica w ryzyku (95% CI)</b>	<b>Grupa C Tylko biwalirudyna (N=4612) %</b>	<b>C-A Różnica w ryzyku (95% CI)</b>
<b>30 dzień</b>					
<b>Złożony punkt końcowy</b>	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
<b>Zgon</b>	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
<b>Nieplanowana rewaskularyzacja</b>	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
<b>1 rok</b>					
<b>Złożony punkt końcowy</b>	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
<b>Zgon</b>	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
<b>Nieplanowana rewaskularyzacja</b>	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

\*kłopidogrel przed angiografią lub przed PCI

Występowanie krwawień zarówno w skali ACUITY, jak i TIMI do dnia 30 dla populacji całkowitej (ITT) przedstawione jest w tabeli 8. Częstość występowania krwawień zarówno w skali ACUITY, jak i TIMI do dnia 30 dla populacji leczonej zgodnie z protokołem (PP) przedstawiona jest w tabeli 9. Wyższość biwalirudyny nad niefrakcjonowaną heparyną/enoksaparyną z inhibitorami GPIIb/IIIa w odniesieniu do krwawień zaobserwowano jedynie w grupie leczonej samą biwalirudyną.

Badanie REPLACE-2 (pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej - PCI)

Wyniki w dniu 30 uwzględniające złożone poczwórne i złożone potrójne punkty końcowe z randomizowanej, podwójnie ślepej próby przeprowadzonej w populacji ponad 6000 pacjentów poddanych PCI (REPLACE-2) są przedstawione w tabeli 7. Definicje krwawień i wyniki w badaniu REPLACE-2 przedstawia tabela 8.

**Tabela 7. Wyniki badania REPLACE-2: punkty końcowe w dniu 30 (populacja przeznaczona do leczenia i populacja leczona zgodnie z protokołem)**

Punkt końcowy	Populacja przeznaczona do leczenia		Populacja leczona zgodnie z protokołem	
	biwalirudyna (N=2994) %	heparyna + inhibitor GPIIb/IIIa (N=3008) %	biwalirudyna (N=2902) %	heparyna + inhibitor GPIIb/IIIa (N=2882) %
Złożony poczwórny punkt końcowy	9,2	10,0	9,2	10,0
Złożony potrójny punkt końcowy*	7,6	7,1	7,8	7,1
Składowe:				
Zgon	0,2	0,4	0,2	0,4
Zawał mięśnia sercowego	7,0	6,2	7,1	6,4
Krwotok** (na podstawie kryteriów „non-TIMI” – patrz punkt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Pilna rewaskularyzacja	1,2	1,4	1,2	1,3

\* po wykluczeniu składowej krwotoku. \*\*p<0,001

**Tabela 8. Częstość występowania krwawień dużych w badaniach klinicznych biwalirudyny w punkcie końcowym po 30 dniach dla populacji całkowitej (ITT)**

	biwalirudyna (%)			biwalirudyna + inhibitory GP IIb/IIIa (%)	heparyna niefrakcjonowana/enoksaparyna <sup>1</sup> + inhibitory GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800	N = 4604	N = 3008	N = 4603	N = 1802
<b>Krwawie nie duże zgodnie z definicją w protokole</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Krwawie nie duże (nie związane z CABG) według skali TIMI</b>	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>w badaniu ACUITY enoksaparynę użyto wyłącznie jako leku porównawczego.

**Tabela 9. Badanie ACUITY; przypadki krwawień do dnia 30 dla populacji populacji aspirynę i klopidogrel jak w protokole\***

	Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=2842) %	Biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=2924) %	Tylko biwalirudyna (N=2911) %
Skala ACUITY duże krwawienie	5,9	5,4	3,1
Skala TIMI duże krwawienie	1,9	1,9	0,8

\*klopidogrel przed angiografią lub przed PCI

### Definicje krwawień

W badaniu REPLACE-2 krwawienie duże definiowano jako jedno z następujących krwawień: wewnątrzczaszkowe, pozaopatrzeniowe, utrata krwi wiodąca do przetoczenia co najmniej dwóch jednostek krwi całkowitej lub koncentratu krwinek czerwonych, krwawienie powodujące spadek stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl lub spadek stężenia hemoglobiny o ponad 4 g/dl (lub hematokryt 12%) bez widocznego źródła krwawienia.

W badaniu ACUITY duże krwawienie definiowano jako jedno z następujących krwawień: wewnątrzczaszkowe, pozaopatrzeniowe, śródgałkowe, gdy dostęp do miejsca krwawienia wymaga interwencji radiologicznej lub chirurgicznej,  $\geq 5$  cm średnica krwiaka w punkcie nakłucia, spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 4$  g/dl bez widocznego źródła krwawienia, spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 3$  g/dl z widocznym miejscem krwawienia, konieczność wykonanie powtórnej operacji z powodu krwawienia, zastosowanie transfuzji jakiegokolwiek produktu krwiopochodnego.

W badaniu HORIZONS duże krwawienie definiowano przy użyciu skali ACUITY.

Duże krwawienie w skali TIMI definiowane jako krwawienie wewnątrzczaszkowe lub spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 5$  mg/dl.

### Trombocytopenia wywołana heparyną (HIT) oraz wywołany heparyną zespół małopłytkowości/zakrzepicy (HIT/HITTS)

Badania kliniczne, przeprowadzone na niewielkiej liczbie pacjentów, dostarczyły niewiele informacji na temat stosowania preparatu Angiox u pacjentów z HIT/HITTS.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne biwalirudyny były oceniane i określone jako liniowe u pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej oraz u pacjentów z ACS.

Wchłanianie: Biodostępność biwalirudyny po podaniu dożylnym jest natychmiastowa i całkowita. Średnie stężenie biwalirudyny w stanie stacjonarnym po wlewie dożylnym o stałej szybkości 2,5 mg/kg masy ciała/godzinę wynosi 12,4 µg/ml.

Dystrybucja: Biwalirudyna szybko ulega dystrybucji do osocza i płynu pozakomórkowego. Objętość dystrybucji biwalirudyny w stanie stacjonarnym wynosi 0,1 l/kg masy ciała. Biwalirudyna nie wiąże się z białkami osocza (innymi niż trombina) ani z krwinkami czerwonymi.

Biotransformacja: Można się spodziewać katabolizmu biwalirudyny – jako peptydu – na tworzące ją aminokwasy i dalszego ponownego ich wykorzystania w puli organizmu. Biwalirudyna jest metabolizowana przez proteazy, w tym przez trombinę. Główny metabolit, powstający w wyniku

rozszczipiania przez trombinę wiązania Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> w obrębie sekwencji N-terminalnej, jest nieaktywny z powodu utraty powinowactwa do katalitycznego aktywnego miejsca cząsteczki trombiny. Około 20% biwalirudyny jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem.

Wydalanie: Model dwukompartmenny prawidłowo przedstawia profil wartości stężenia preparatu w czasie po podaniu dożylnym. Wydalanie następuje w wyniku procesu pierwszego rzędu z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym  $25 \pm 12$  minut u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wypadkowy klirens wynosi około  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg masy ciała.

Niewydolność wątroby: Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki biwalirudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przewiduje się przeprowadzenia takich badań, ponieważ biwalirudyna nie jest metabolizowana przez enzymy wątrobowe, takie jak izoenzymy cytochromu P-450.

Niewydolność nerek: Ogólnoustrojowy klirens biwalirudyny zmniejsza się wraz ze spadkiem szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR). Obserwuje się podobny klirens biwalirudyny zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadkach umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek, wartość klirensu biwalirudyny ulega zmniejszeniu o około 20%, zaś u pacjentów dializowanych – o 80% (tabela 10).

**Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne biwalirudyny u pacjentów z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek**

Czynność nerek (GFR)	Klirens (ml/min/kg masy ciała)	Okres półtrwania (minuty)
Prawidłowa ( $\geq 90$ ml/min)	3,4	25
Łagodne zaburzenia (60-89 ml/min)	3,4	22
Umiarkowane zaburzenia (30-59 ml/min)	2,7	34
Ciężkie zaburzenia (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacjenci dializowani (poza dializą)	1,0	3,5 godziny

U pacjentów z niewydolnością nerek podczas stosowania preparatu Angiox należy monitorować parametry krzepnięcia, takie jak ACT.

Osoby w podeszłym wieku: Farmakokinetykę preparatu u osób w podeszłym wieku oceniano w ramach badań zależności farmakokinetyki preparatu od czynności nerek. Wielkość dawki dla tej grupy wiekowej powinna być określana na podstawie czynności nerek, patrz punkt 4.2.

Płeć: Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki biwalirudyny od płci.

Masa ciała: Dawka biwalirudyny jest uzależniana od masy ciała i wyrażana w mg/kg masy ciała.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane nie wykazały szczególne ryzyka dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań nad bezpieczeństwem stosowania, farmakologii, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozmnażanie.

Działania toksyczne preparatu u zwierząt poddawanych wielokrotnej lub stałej ekspozycji na preparat (od 1 dnia do 4 tygodni przy ekspozycji przekraczającej do 10 razy kliniczne stężenie biwalirudyny w osoczu w stanie stacjonarnym) ograniczały się do zbyt intensywnych działań farmakologicznych. Badania porównujące wpływ dawek pojedynczych i wielokrotnych wykazały, że toksyczność preparatu wiązała się głównie z czasem ekspozycji na lek. Wszystkie objawy niepożądane, pierwotne i wtórne, wynikające z nadmiernej aktywności farmakologicznej preparatu, były odwracalne. Objawy niepożądane, będące wynikiem długotrwałego stresu fizjologicznego w odpowiedzi na

niehomeostatyczny stan krzepnięcia, nie występowały po krótkiej ekspozycji na lek w odniesieniu do przypadków jego klinicznych zastosowań nawet w znacznie większych dawkach.

Biwalirudyna jest przeznaczona do krótkotrwałego stosowania i z tego względu nie ma danych dotyczących potencjalnego karcynogennego działania biwalirudyny podczas długotrwałego stosowania. Jednakże standardowe badania nie wykazały działania mutagennego czy klastogennego biwalirudyny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Roztwór wodorotlenku sodu wodorotlenku (dla uzyskania właściwego pH).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Następujących leków nie należy podawać przez ten sam dostęp dożylny, przez który jest podawana biwalirudyna, ponieważ może to spowodować zmętnienia roztworu, tworzenie się mikrocząsteczek lub dużych wytrąceń: alteplazy, chlorowodoru amidaronu, amfoterycyny B, chlorowodoru chloropromazyny, diazepam, edysylanu prochlorperazyny, reteplazy, streptokinazy i chlorowodoru wankomycyny.

Wymienionych poniżej sześć leków wykazuje niezgodności z biwalirudyną zależne od dawki/stężenia. W tabeli 11 zamieszczono podsumowanie wartości stężeń związków, które wykazują zgodność bądź brak zgodności. Produkty lecznicze wykazujące niezgodność z biwalirudyną w większych stężeniach to: chlorowodorek dobutaminy, famotydyne, mleczan haloperydolu, chlorowodorek labetalolu, lorazepam i chlorowodorek prometazyny.

**Tabela 11. Leki wykazujące niezgodności farmaceutyczne z biwalirudyną zależne od dawki/stężenia**

Leki wykazujące niezgodności farmaceutyczne zależne od dawki/stężenia	Wartości stężenia, przy których istnieje zgodność	Wartości stężenia, przy których istnieje niezgodność
Chlorowodorek dobutaminy	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotydyne	2 mg/ml	10 mg/ml
Mleczan haloperydolu	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Chlorowodorek labetalolu	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Chlorowodorek prometazyny	2 mg/ml	25 mg/ml

### 6.3 Okres

4 lata

Roztwór odtworzonego leku: wykazano utrzymanie chemicznej i fizycznej stabilności roztworu do 24 godzin podczas przechowywania w temperaturze 2–8°C.

Roztwór rozcieńczony: wykazano utrzymanie chemicznej i fizycznej stabilności roztworu do 24 godzin podczas przechowywania w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia mikrobiologii, preparat powinien być zastosowany natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik preparatu ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego

przechowywania przed użyciem. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8°C przy założeniu, że odtworzenie leku i rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Liofilizowany proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Roztwór odtworzonego leku: Przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać.

Roztwór rozcieńczony: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Angiox jest dostarczany w postaci liofilizowanego proszku w szklanych 10 ml fiolkach jednorazowego użytku (typu 1), zamkniętych korkiem z gumy butylowej i uszczelnionych pokrywką z aluminiowej blachy karbowanej.

Angiox jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

#### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

##### Sposób przygotowania

Preparat Angiox należy przygotować i podać zgodnie z zasadami aseptyki.

Do jednej fiołki dodać 5 ml wyjałowionej wody stosowanej do przygotowania wstrzyknięć i obracać fiołkę delikatnie do całkowitego rozpuszczenia preparatu, aż roztwór będzie przezroczysty.

Pobrać 5 ml roztworu z fiołki, a następnie dalej rozcieńczyć w 50 ml 5% roztworu glukozy do wstrzyknięć lub w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodowego do wstrzyknięć, tak aby uzyskać końcowe stężenie roztworu biwalirudyny 5 mg/ml.

Roztwór odtworzonego leku/rozcieńczony roztwór należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych lub czy nie zmienia barwy. Roztwór zawierający cząstki stałe nie nadaje się do użytku.

Roztwór odtworzonego leku/rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do żółtawego.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/289/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20.09.2004/20.09.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2010

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii.

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Niemcy

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2)

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

### **• INNE WARUNKI**

*Plan Zarządzania Ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych czynności dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku szczegółowo opisanych w Pharmacovigilance Plan, zgodnie z ustaleniami w 8 wersji Planu Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan (RMP)) zamieszczonymi w Module 1.8.2 Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i każdą częściową aktualizacją RMP zgodną z CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dla Planów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP powinien być złożony w tym samym czasie co następny Okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR).

Dodatkowo uaktualniony Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) powinien być złożony:

- jeśli wpłyną nowe dane mogące mieć wpływ na aktualną charakterystykę bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Terapii lub zmniejszenia aktywności,
- w ciągu 60 dni od otrzymania ważnych, kluczowych danych (nadzór nad bezpieczeństwem terapii lub ryzyka zmniejszenia aktywności),
- na życzenie EMEA.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE KARTONOWE (zawiera 10 fiolek)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Angiox 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
Bivalirudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiołka zawiera 250 mg bivalirudyny.  
Po odtworzeniu leku 1 ml roztworu zawiera 50 mg bivalirudyny.  
Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg bivalirudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Mannitol, 2% roztwór wodorotlenku sodu

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
10 fiolek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Przed użyciem preparatu należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Podanie dożylnie

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Proszek liofilizowany. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Roztwór odtworzonego leku: przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać.

Roztwór rozcieńczony: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu preparatu należy usunąć.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/289/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Angiox 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
Biwalirudyna  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem preparatu należy przeczytać dołączoną do opakowania ulotkę.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

250 mg

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Angiox 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biwalirudyna

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Angiox i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Angiox
3. Jak stosować Angiox
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Angiox
6. Inne informacje

#### **1. CO TO JEST ANGIOX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Angiox zawiera substancję o nazwie biwalirudyna, która jest lekiem przeciwzakrzepowym. Leki przeciwzakrzepowe zapobiegają tworzeniu się skrzepów krwi (zakrzepicy).

Angiox stosuje się w leczeniu pacjentów:

- z bólem w klatce piersiowej spowodowanym chorobą serca (Ostry zespół wieńcowy – ACS),
- u których będzie wykonywane chirurgiczne leczenie zatkanych naczyń krwionośnych (angioplastyka, czyli przeszkońska interwencja wieńcowa – ang. Percutaneous Coronary Intervention – PCI).

#### **2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ ANGIOX**

##### **Nie stosować leku Angiox**

- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (uczulenie) na biwalirudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Angiox (patrz punkt 6, w którym są wymienione) albo na pochodne hirudyny,
- jeśli u pacjenta występuje lub ostatnio występowało krwawienie z żołądka, jelit, pęcherza lub innych narządów wewnętrznych, na przykład jeśli dostrzeżono krew w stolcu lub moczu (nie dotyczy menstruacji),
- jeśli u pacjenta występowały zaburzenia krzepnięcia krwi (mała liczba płytek krwi),
- jeśli u pacjenta występuje duże ciśnienie tętnicze,
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie tkanki serca,
- w przypadkach ciężkich chorób nerek lub u pacjentów dializowanych.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować to z lekarzem.

## **Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Angiox**

- jeśli występuje krwawienie (w takim wypadku leczenie preparatem Angiox zostanie przerwane); przez cały czas trwania leczenia lekarz obserwuje stan pacjenta, poszukując wszelkich oznak krwawienia;
- jeśli w przeszłości pacjent był leczony preparatami podobnymi do leku Angiox (np. lepirudyną);
- przed rozpoczęciem podawania iniekcji lub wlewu dożylnego lekarz poinformuje pacjenta, jak wyglądają objawy reakcji alergicznej; takie reakcje występują rzadko (zdarzają się u 1–10 na 10 000 osób przyjmujących lek);
- jeśli pacjent jest leczony napromienianiem w obrębie naczyń zaopatrujących serce w krew (leczenie nazywane brachyterapią promieniami beta lub gamma);
- w przypadku dzieci (w wieku poniżej 18 lat), ponieważ stosowanie tego leku u dzieci nie jest właściwe.

## **Stosowanie innych leków**

Należy poinformować lekarza

- jeśli są stosowane są lub były ostatnio stosowane inne leki, również te, które wydawane są bez recepty,
- jeśli są stosowane leki rozrzedzające krew (leków przeciwzakrzepowe np. warfaryna) lub leki zapobiegające tworzeniu się skrzepów.

Wymienione leki podane jednocześnie z lekiem Angiox mogą zwiększać ryzyko krwawienia.

## **Ciąża i karmienie piersią**

**Należy koniecznie** poinformować lekarza jeśli:

- pacjentka jest w ciąży lub myśli, że jest w ciąży,
- pacjentka planuje zajść w ciążę,
- pacjentka karmi piersią.

Stosowanie leku Angiox w czasie ciąży jest zalecane tylko wtedy, gdy jest to konieczne.

Lekarz prowadzący zadecyduje, czy jest to konieczne.

W okresie karmienia piersią lekarz zadecyduje, czy lek Angiox powinien być stosowany.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Badania nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie były prowadzone, ale działania tego leku są znane i są krótkotrwałe. Angiox jest stosowany tylko wtedy, gdy pacjent jest w szpitalu. Dlatego też jest mało prawdopodobne, aby lek miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. JAK STOSOWAĆ ANGIOX**

Leczenie lekiem Angiox odbywa się pod nadzorem lekarza. Lekarz decyduje jak duże dawki leku należy stosować i przygotowuje lek.

Angiox podaje się we wstrzyknięciach dożylnych, po których podaje się lek w postaci wlewu (kroplówka) do żyły (nigdy domięśniowo). Lek jest podawany pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobami serca.

Dawka leku jest zależna od masy ciała i rodzaju leczenia.

## Dawkowanie

### Dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) zalecana dawka początkowa to:

- **0,1 mg/kg** masy ciała we wstrzyknięciu dożylnym, a następnie we wlewie (kroplówka) **0,25 mg/kg** masy ciała na godzinę.

Jeżeli w dalszym ciągu będzie konieczne przeprowadzenie przezskórnej interwencji wieńcowej, dawkowanie powinno być zwiększone do:

- **0,5 mg/kg** masy ciała we wstrzyknięciu, a następnie podane we wlewie (kroplówka) **1,75 mg/kg** masy ciała na godzinę,
- w przypadku gdy leczenie jest zakończone, wlew można kontynuować wracając do dawki **0,25 mg/kg** masy ciała, na godzinę.

W razie konieczności przeprowadzenia operacji wszczepienia pomostu aortalno-wieńcowego leczenie biwalirudyną przerywa się na godzinę przed zabiegiem albo podaje się dodatkową dawkę **0,5 mg/kg** masy ciała we wstrzyknięciu, a następnie wlew dożylny w dawce **1,75 mg/kg** masy ciała na godzinę.

### Dla pacjentów zaczynających leczenie przezskórną interwencją wieńcową (PCI) zalecane dawkowanie jest następujące:

- **0,75 mg/kg** masy ciała we wstrzyknięciu dożylnym, a następnie natychmiastowe podanie we wlewie dożylnym (kroplówka) **1,75 mg/kg** masy ciała na godzinę (wlew można kontynuować przez następne 4 godziny).

Jeżeli występują łagodne problemy z nerkami, dawka leku Angiox może zostać zmniejszona. Lekarz musi zdecydować o długości leczenia.

### W przypadku zastosowania większej dawki leku niż zalecana

Lekarz podejmie decyzję co do sposobu leczenia, polegającego między innymi na odstawieniu leku oraz obserwacji pacjenta pod kątem oznak działań niepożądanych.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do swojego lekarza.

## 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Angiox może powodować działania niepożądane, jednakże nie u wszystkich one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, którą definiuje się następująco:

- bardzo często: zdarza się częściej niż u 1 na 10 osób stosujących lek;
- często: zdarza się u 1–10 na 100 osób stosujących lek;
- niezbyt często: zdarza się u 1–10 na 1000 osób stosujących lek;
- rzadko: zdarza się u 1–10 na 10 000 osób stosujących lek;
- bardzo rzadko: zdarza się rzadziej niż u 1 na 10 000 osób stosujących lek;
- nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Jeśli wystąpią działania niepożądane, mogą wymagać leczenia.

Najczęstszym istotnym działaniem niepożądanym, związanym z leczeniem preparatem Angiox, jest krwawienie, które może wystąpić w jakiegokolwiek części organizmu. Może stać się groźne, a w **rzadkich przypadkach** śmiertelne. Wystąpienie krwawienia jest bardziej prawdopodobne wówczas, gdy Angiox stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwkrzepliwymi lub przeciwzkrzepowymi (patrz punkt 2 „Stosowanie innych leków”).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z poniższych potencjalnie groźnych działań niepożądanych:

- **w trakcie pobytu w szpitalu: należy natychmiast zgłosić je lekarzowi lub pielęgniarce;**
- **po opuszczeniu szpitala: należy natychmiast udać się do najbliższego szpitala na izbę przyjęć.**
  
- **Krwawienie – bardzo częste** działanie niepożądane. Może doprowadzić do powikłań, takich jak niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek) lub krwiak (siniak).
- **Reakcje alergiczne**, takie jak pokrzywka, świąd całego ciała, ucisk w klatce piersiowej. Są to reakcje **niezbyt częste, ale mogą być poważne, a nawet śmiertelne.**
- **Zakrzepica** (skrzepy krwi) – **często** występujące działanie niepożądane, które może prowadzić do groźnych, a nawet śmiertelnych powikłań, takich jak atak serca.
- **Krwawienie i siniak w miejscu wstrzyknięcia** (po leczeniu PCI), czemu może też towarzyszyć ból. Te działania niepożądane są **częste.**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z poniższych potencjalnie mniej groźnych działań niepożądanych:

- **w trakcie pobytu w szpitalu należy natychmiast zgłosić je lekarzowi lub pielęgniarce;**
- **po opuszczeniu szpitala: należy natychmiast udać się do najbliższego szpitala na izbę przyjęć.**

Niezbyt częste działania niepożądane:

- **Rozległy siniak** (który może być wywołany zmniejszoną liczbą płytek krwi) Może to zapobiegać tworzeniu się skrzepów we krwi tak jak powinno.
- Bóle głowy
- Zmiany ciśnienia tętniczego krwi
- Zmiany częstości bicia serca-
- Nudności i/lub wymioty
- Bóle pleców
- Bóle w klatce piersiowej
- Skrócenie oddechu
- Wysypka.

**W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce należy poinformować o nich lekarza.**

## **5. JAK PRZECHOWYWANIE LEKU ANGIOX**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku Angiox po terminie ważności podanym po „EXP” na opakowaniu kartonowym i bezpośrednim. Termin ważności oznacza ostatni dzień miesiąca.

Proszek liofilizowany: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Roztwór odtworzonego leku: przechowywać w lodówce (2–8 °C). Nie zamrażać.

Roztwór rozcieńczony: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Lekarz sprawdzi roztwór przed podaniem i wyrzuci jeśli stwierdzi zawartość cząstek lub zmianę zabarwienia.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Angiox

- Substancją czynną leku jest biwalirudyna.
- Każda fiołka zawiera 250mg biwalirudyny.
- Po odtworzeniu leku 1ml roztworu zawiera 50mg biwalirudyny.
- Po rozcieńczeniu 1ml roztworu zawiera 5mg biwalirudyny.
- Pozostałe składniki leku to mannitol i sodu wodorotlenek (do regulacji pH).

### Jak wygląda lek Angiox i co zawiera opakowanie

Angiox jest białym lub szarobiałym proszkiem w szklanej fiołce.  
Angiox jest dostępny w kartonowych opakowaniach zawierających 10 fiołek.

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

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

### Wytwórca

Hälsa Pharma GmbH  
Immermannstraße 9  
33619 Bielefeld  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

#### **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

**Deutschland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
oder +41 61 564 1320  
E-Mail : 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

**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 +41 61 564 1320  
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

**Nederland**

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

**Österreich**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel : + 800 843 633 26  
oder +41 61 564 1320  
E-Mail : 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 21 444 96 00

**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

**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  
Tālrunis: + 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

**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

**Data zatwierdzenia ulotki: 03/2010**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.emea.europa.eu/>.