

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 przeciwzkrzepowym 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 ± 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 tętniczną 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 wsierdca,
- 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/płodu, 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 stencie 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 stencie zakończyły się zgonem, po jednym w każdej grupie badanej. Częstość występowania zakrzepicy w stencie 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 stencie: 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 stencie 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 ≥ 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 chłonnego		Anemia, 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 ≥ 5 cm; spadek stężenia hemoglobiny ≥ 4 g/dl bez wyraźnego źródła krwawienia; spadek stężenia hemoglobiny ≥ 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

Klasyfikacja układów organizmu	Bardzo często ($\geq 1/10$)	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 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, krwiopłucie
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 bivalirudynę, jak i w grupie porównawczej, w której podawano heparynę – niż w przypadku pacjentów młodszych lub w przypadku mężczyzn.

U około 30% pacjentów otrzymujących bivalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, zaś 3% chorych doświadczyło reakcji niepożądanych. Reakcje niepożądane związane z bivalirudyną 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 któregośkolwiek 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 bivalirudynę 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 bivalirudyną (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

Klasyfikacja układów organizmu	Bardzo często ($\geq 1/10$)	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 $< 1/1000$)
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, znajdującej 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 Arg₃-Pro₄ 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 przeciwzakrzepowa 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 przeciwzakrzepowe.

Działanie farmakodynamiczne biwalirudyny można ocenić za pomocą pomiarów działania przeciwzakrzepowego, 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 zapewni odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe.

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 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		
Złożony punkt końcowy po 30 dniach				
Zdarzenia MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Krwawienie duże ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	<0,0001
Składowe niedokrwienne				
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. ¹ Poważne niepożądane zdarzenia sercowe/niedokrwienne (MACE) zdefiniowano jako wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: zgon, ponowny zawał, udar lub ponowna reewaskularyzacja naczyń z niedokrwienia. ² Krwawienie duże określono przy użyciu skali krwawień ACUTY.

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

Badanie ACUITY 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 biwalirudyny 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 biwalirudynę 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 kłopidogrel.

Pierwsza analiza i rezultaty badania ACUITY po 30 dniach i po roku dla populacji całkowitej (ITT) i pacjentów otrzymujących aspirynę i kłopidogrel 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/enoksaparyn a +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4603) %	Grupa B biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4604) %	B-A Różnica w ryzyku (95% CI)	Grupa C Tylko biwalirudyna (N=4612) %	C-A Różnica w ryzyku (95% CI)
30 dzień					
Złożony punkt końcowy	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Zgon	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)

Zawał mięśnia sercowego	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Nieplanowana rewaskularyzacja	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)		0,10 (-0,51, 0,72)
1 rok					
Złożony punkt końcowy	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Zgon	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Zawał mięśnia sercowego	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 0,74)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Nieplanowana rewaskularyzacja	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabela 6. Badanie ACUTY. 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*

	Pacjenci otrzymujący aspirynę i kłopidogrel jak w protokole*				
	Grupa A Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4603) %	Grupa B biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4604) %	B-A Różnica w ryzyku (95% CI)	Grupa C Tylko biwalirudyna (N=4612) %	C-A Różnica w ryzyku (95% CI)
30 dzień					
Złożony punkt końcowy	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Zgon	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Zawał mięśnia sercowego	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Nieplanowana rewaskularyzacja	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 rok					
Złożony punkt końcowy	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Zgon	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Zawał mięśnia sercowego	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Nieplanowana rewaskularyzacja	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. Wyższosc 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 ¹ + inhibitory GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 4604	N = 3008	N = 4603
Krwawienie duże zgodnie z definicją w protokole	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Krwawienie duże (nie związane z CABG) według skali TIMI	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

¹w badaniu ACUITY enoksaparynę użyto wyłącznie jako leku porównawczego.

Tabela 9. Badanie ACUITY; przypadki krwawień do dnia 30 dla populacji populacji aspirynę i kłopidogrel 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

*kłopidogrel przed angiografią lub przed PCI

Definicje krwawień

W badaniu REPLACE-2 krwawienie duże definiowano jako jedno z następujących krwawień: wewnątrzczaszkowe, pozaozyczne, 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, pozaozyczne, śródgałkowe, gdy dostęp do miejsca krwawienia wymaga interwencji radiologicznej lub chirurgicznej, ≥ 5 cm średnica krwiaka w punkcie nakłucia, spadek stężenia hemoglobiny ≥ 4 g/dl bez widocznego źródła krwawienia, spadek stężenia hemoglobiny ≥ 3 g/dl z widocznym miejscem krwawienia, konieczność wykonania 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 ≥ 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 μ g/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 rozszczepiania przez trombinę wiązania Arg₃-Pro₄ 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.

Wydalenie: Model dwukompartментowy prawidłowo przedstawia profil wartości stężenia preparatu w czasie po podaniu dożylnym. Wydalenie następuje w wyniku procesu pierwszego rzędu z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 25 ± 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 (≥ 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 amiodaronu, 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, famotydyna, 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
Famotydyna	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 zużyty 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 2 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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 fiolki dodać 5 ml wyjałowionej wody stosowanej do przygotowania wstrzyknień i obracać fiolkę delikatnie do całkowitego rozpuszczenia preparatu, aż roztwór będzie przezroczysty.

Pobrać 5 ml roztworu z fiolki, a następnie dalej rozcieńczyć w 50 ml 5% roztworu glukozy do wstrzyknień lub w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodowego do wstrzyknień, 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/1/04/289/001-002

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

11/2009

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 2 fiolki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 250 mg biwalirudyny.
Po odtworzeniu leku 1 ml roztworu zawiera 50 mg biwalirudyny.
Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg biwalirudyny.

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
2 fiolki

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/1/04/289/002

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.

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 przeszskórna 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;
- nieznaną 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 przeciwzakrzepowymi (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 przeźroczysty 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 fiolka 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 fiolce.
Angiox jest dostępny w kartonowych opakowaniach zawierających 2 lub 10 fiolek.
Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być w obrocie.

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 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

Κύπρος

The Medicines Company UK Ltd

Τηλ: + 800 843 633 26

or +41 61 564 1320

Email : Qchs.mi@quintiles.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd

Tfn : + 800 843 633 26

eller +41 61 564 1320

E-post : Qchs.mi@quintiles.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd

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

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 11/2009

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