

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Angiox 250 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 250 mg бивалирудин (bivalirudin).

След разтваряне 1 ml съдържа 50 mg бивалирудин.

След разреждане 1 ml съдържа 5 mg бивалирудин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Angiox е показан като антикоагулант при възрастни пациенти, на които се извършва перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), включително пациенти със стенокардия/миокарден инфаркт с ST-елевация (STEMI), на които се извършва първична ПКИ.

Angiox е показан и за лечение на възрастни пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI), планирани за спешна или скорошна интервенция.

Angiox трябва да се прилага с ацетилсалицилова киселина или клопидогрел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Angiox трябва да се прилага от лекар с опит в интензивното лечение на остри коронарни заболявания или в коронарните интервенции.

Дозировка

Пациенти, на които се извършва ПКИ, включително пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI), на които се извършва първична ПКИ

Препоръчваната доза бивалирудин при пациенти, подложени на ПКИ, е интравенозен болус 0,75 mg/kg телесно тегло, последван незабавно от интравенозна инфузия със скорост 1,75 mg/kg телесно тегло/час, поне докато трае процедурата. Инфузията с 1,75 mg/kg телесно тегло/час може да се продължи до 4 часа след ПКИ и с намалена доза 0,25 mg/kg телесно тегло/час в течение на допълнителни 4-12 часа, ако е клинично необходимо. При пациенти със STEMI, инфузията с 1,75 mg/kg телесно тегло/час трябва да продължи до 4 часа след ПКИ и да продължи с намалена доза от 0,25 mg/kg телесно тегло/час за допълнителни 4 – 12 часа, ако е клинично необходимо (вж. точка 4.4).

Пациентите следва да се наблюдават внимателно след първична ПКИ за признаци и симптоми, съвместими с исхемия на миокарда.

Пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI)

Препоръчаната начална доза бивалирудин при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), които са под медицински контрол, е интравенозен болус 0,1 mg/kg, последван от инфузия на 0,25 mg/kg/h. При пациенти, които ще бъдат под медицински контрол, инфузията на 0,25 mg/kg/h може да продължи до 72 часа. Ако пациентът под медицински контрол премине към ПКИ преди процедурата, трябва да бъде приложен допълнителен болус 0,5 mg/kg бивалирудин и инфузията трябва да бъде увеличена до 1,75 mg/kg/h, докато трае процедурата. След ПКИ инфузията, при намалена доза 0,25 mg/kg/h, може да бъде продължена за 4 до 12 часа, ако е клинично необходимо.

При пациенти, на които се прави коронарен артериален байпас (CABG) без екстракорпорална циркулация, интравенозната инфузия на бивалирудин трябва да продължи, докато трае операцията. Точно преди оперативната интервенция трябва да се приложи болус 0,5 mg/kg, последван от интравенозна инфузия на 1,75 mg/kg/h, докато трае операцията.

При пациенти, на които се прави коронарен артериален байпас (CABG) с екстракорпорална циркулация, интравенозната инфузия на бивалирудин трябва да продължи до 1 час преди операцията, след което инфузията трябва да бъде прекъсната и на пациента да се приложи нефракциониран хепарин (UFH).

За да се осигури правилно приложение на бивалирудин, напълно разтвореният, приготвен и разреден продукт трябва да бъде добре смесен преди приложение (вж. точка 6.6). Болус дозата трябва да се приложи чрез бърза интравенозна инжекция, за да се осигури, че целият болус ще достигне пациента преди началото на процедурата.

Трябва да има подготвени инфузионни системи с бивалирудин, за да се гарантира непрекъснатия поток на вливане на лекарството след поставянето на болуса.

Вливането на инфузионната доза трябва да бъде започнато незабавно след като се приложи болус дозата, за да се осигури доставяне на лекарството в пациента преди започване на процедурата, и да бъде продължително, непрекъснато по време на цялата процедура. Безопасността и ефикасността на болус доза от бивалирудин без последващата инфузия не е оценена и не се препоръчва дори ако се предвижда краткотрайна ПКИ процедура.

Повишението в активираното време на кръвосъсирване (ACT) може да бъде използвано като показание за това, че пациентът е приел бивалирудин.

Стойностите на ACT 5 минути след болус бивалирудин са средно между 365 ± 100 секунди. Ако след 5 минути ACT е по-малко от 225 секунди, трябва да се приложи втора болус доза от 0,3 mg/kg.

Когато стойността на ACT е над 225 секунди, не се налага допълнително проследяване на състоянието, ако инфузионната доза от 1,75 mg/kg/h е приложена правилно.

Когато се наблюдава недостатъчно повишение на ACT, трябва да се обмисли възможността за лекарствена грешка, например неправилно смесване на Angiox или неизправност в оборудването за интравенозно приложение.

Артериалното дезиле може да се извади 2 часа след приключване на вливането на бивалирудин без проследяване на антикоагулацията.

Употреба при друго антикоагулантно лечение

При пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ, стандартното предболнично допълнително лечение следва да включва клопидогрел и може да включва ранно прилагане на UFH (вж. точка 5.1).

При пациентите приложението на Angiox може да започне 30 минути след прекратяване на интравенозното приложение на нефракциониран хепарин, или 8 часа след прекратяване на подкожното приложение на хепарин с ниско молекулно тегло.

Angiox може да се използва заедно с GP IIb/IIIa инхибитор. За повече информация относно употребата на бивалирудин със или без GP IIb/IIIa инхибитор, моля вж. точка 5.1.

Бъбречна недостатъчност

Angiox е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 ml/min) и при пациенти, зависими от диализа (вж. точка 4.3).

Дозата при ОКС (0,1 mg/kg болус/0,25 mg/kg/h инфузия) не трябва да се адаптира при пациенти със слаба или средна по тежест бъбречна недостатъчност.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR 30–59 ml/min), подложени на ПКИ (независимо дали са лекувани с бивалирудин за ОКС или не), скоростта на инфузията трябва да е по-малка – 1,4 mg/kg/h. Болус дозата не трябва да се отличава от дозиранката, описана под ОКС или ПКИ по-горе.

Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат наблюдавани внимателно за клинични симптоми на кървене по време на ПКИ, тъй като клирънсът на бивалирудин е понижен при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Ако 5-минутното АСТ е по-малко от 225 секунди, трябва да се приложи втора болус доза от 0,3 mg/kg и АСТ да се провери отново 5 минути след приложението на втората болус доза. Когато се наблюдава недостатъчно повишение на АСТ, трябва да се обмисли възможността за лекарствена грешка, например неправилно смесване на Angiox или неизправност в оборудването за интравенозно приложение.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата. Фармакокинетичните проучвания сочат, че чернодробният метаболизъм на бивалирудин е ограничен, поради което безопасността и ефикасността на бивалирудин не са специално проучени при пациенти с чернодробно увреждане.

Популация в старческа възраст

Поради високия риск от кървене трябва да се подхожда с повишено внимание при пациентите в старческа възраст, поради свързаното с възрастта понижаване на бъбречната функция. Коригирането на дозата при тази възрастова група трябва да става въз основа на бъбречната функция.

Педиатрична популация

Понастоящем няма показание за употреба на Angiox при деца под 18 години и препоръки за дозиранката не могат да бъдат дадени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

Angiox е предназначен за интравенозно приложение.

Първоначално Angiox трябва да се разтвори до получаване на разтвор 50 mg/ml бивалирудин. Приготвеният разтвор трябва да се разрежи допълнително в общ обем 50 ml до получаване на разтвор 5 mg/ml бивалирудин.

Преди приложение, разтвореният и разрежен продукт трябва да се смеси добре.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Angiox е противопоказан при пациенти с:

- установена свръхчувствителност към бивалирудин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 в продукта, или към хирудини
- активно кървене или с увеличен риск от кървене поради нарушения на хемостазата и/или необратими коагулационни нарушения
- тежка неконтролирана хипертония
- подостър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) и при зависими от диализа пациенти

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Angiox не е предназначен за интрамускулно приложение. Да не се прилага интрамускулно.

Кръвоизлив

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за симптоми и признаци на кървене по време на лечението, особено ако бивалирудин се комбинира с друг антикоагулант (вж. точка 4.5). Независимо че в повечето случаи кървенето, асоциирано с бивалирудин, се наблюдава на мястото на пунктиране на артерията при пациенти, на които се извършва ПКИ, кръвоизлив може да се получи на всяко място по време на лечението. Необяснено спадане на хематокрита, хемоглобина или кръвното налягане може да сочи за кръвоизлив. Лечението трябва да бъде прекратено, ако се наблюдава кръвоизлив или има съмнения за такъв.

Няма известен антидот на бивалирудин, но ефектът му намалява бързо ($T_{1/2}$ е 25 ± 12 минути).

Продължителните инфузии на бивалирудин след ПКИ в препоръчителните дози, не се свързват с повишена честота на кървене (вж. точка 4.2).

Едновременно прилагане с тромбоцитни антиагреганти или антикоагуланти

Може да се очаква увеличение на риска от кръвоизлив при прилагане едновременно с антикоагулантни лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Когато бивалирудин се прилага в комбинация с тромбоцитен антиагрегант или антикоагулант, трябва редовно да се следят клиничните и биологичните параметри на хемостазата.

При пациенти, приемащи варфарин, които се лекуват с бивалирудин, трябва да се предвиди проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), за да е сигурно, че то ще се върне към нивата от преди лечението след спирането на лечението с бивалирудин.

Свръхчувствителност

При клиничните проучвания реакции на свръхчувствителност от алергичен тип са докладвани рядко ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$). Трябва да бъдат взети необходимите подготвителни мерки за лечение на тези реакции. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, в това число обрив, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. В случай на шок трябва да се приложат настоящите медицински стандарти за лечение на шок. Анафилаксия, включително анафилактичен шок с фатален изход, е докладвана много рядко ($\leq 1/10\,000$) при постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8).

Остра стент тромбоза

Остра стент тромбоза (< 24 часа) се наблюдава при пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ, и се управлява от целева съдова реваскуларизация (ЦСР) (вж. точки 4.8 и 5.1).

По-голямата част от тези случаи не са фатални. Наблюдава се повишен риск от остра стент тромбоза през първите 4 часа след края на процедурата при пациенти, които преустановяват инфузията на бивалирудин в края на процедурата или им се прилага продължителна инфузия с намалена доза 0,25 mg/kg/час (вж. точка 4.2). Пациентите следва да останат в течение на поне 24 часа в отделение, в което да могат да се лекуват исхемични усложнения, и да се наблюдават внимателно след първична ПКИ за признаци и симптоми, съвместими с исхемия на миокарда.

Брахитерапия

Наблюдавано е образуване на тромб в процеса на гама брахитерапия с приложение на Angiox.

Angiox трябва да се прилага с повишено внимание при брахитерапия с бета лъчи.

Помощно вещество

Angiox съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са проведени с тромбоцитни инхибитори, включващи ацетилсалицилова киселина, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб, епitifибатид или тирофибан. Резултатите не предполагат фармакодинамични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

На базата на това, което е известно за техния механизъм на действие, може да се очаква, че комбинираното приложение на антикоагулантни лекарствени продукти (хепарин, варфарин, тромболитици или антитромбоцитни средства) ще увеличи риска от кървене.

Във всички случаи при комбиниране на бивалирудин с тромбоцитен антиагрегант или антикоагулант трябва редовно да се следят клиничните и биологичните параметри на хемостазата.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на бивалирудин при бременни. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, развитието на ембриона/фетуса, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Angiox не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с бивалирудин.

Кърмене

Не е известно дали бивалирудин се екскретира в кърмата. Angiox трябва да се прилага с повишено внимание при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Angiox не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

- Най-честите сериозни и фатални нежелани реакции са тежък кръвоизлив (кървене от мястото за достъп и кървене от място, различно от мястото за достъп, включително вътречерепен кръвоизлив) и свръхчувствителност, включително анафилактичен шок. Рядко се съобщава за коронарна артериална тромбоза и коронарна стент тромбоза заедно с инфаркт на миокарда, както и за катетърна тромбоза. Грешки в приложението могат да доведат до фатална тромбоза.
- При пациенти, получаващи варфарин, стойностите на международно нормализирано съотношение (INR) се повишават при прилагане на бивалирудин.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции за бивалирудин от изпитвания HORIZONS, ACUTY, REPLACE-2 и постмаркетинговия опит са изброени по системо-органен клас в Таблица 1.

Таблица 1. Нежелани реакции за бивалирудин от изпитвания HORIZONS, ACUTY, REPLACE-2 и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до ≤1/100)	Редки (≥1/10 000 до ≤1/1 000)	Много редки (<1/10 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Понижен хемоглобин	Тромбоцитопения, анемия		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, включително анафилактична реакция и шок, включително съобщения с фатален изход		
Нарушения на нервната система			Главоболие	Интракраниален кръвоизлив	
Нарушения на очите				Интраокуларен кръвоизлив	
Нарушения на ухото и лабиринта				Кръвоизлив в ухото	

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$)	Много редки ($< 1/10\,000$)
Сърдечни нарушения				Сърдечна тампонада, Перикардиален кръвоизлив, Инфаркт на миокарда Коронарна артериална тромбоза, Брадикардия, Вентрикуларна тахикардия, Стенокардия, Гръдна болка	
Съдови нарушения	Лек кръвоизлив на което и да е място	Тежък кръвоизлив на което и да е място, включител но съобщения с фатален изход,	Хематом, Хипотония	Коронарна стент тромбоза, включително съобщения с фатален изход ^в Тромбоза, включително съобщения с фатален изход, Артериовенозна фистула, Катетърна тромбоза, Съдова псевдоаневризма	Компартимен тен синдром ^{а, б}
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Епистаксис Хемоптиза, Фарингеален кръвоизлив	Белодробен кръвоизлив, Диспнея ^а	
Стомашно- чревни нарушения			Гастроинтестинален кръвоизлив (включително хематемеза, мелена, езофагеален кръвоизлив, анален кръвоизлив) Ретроперитонеален кръвоизлив, Гингивално кървене, Гадене	Перитонеален кръвоизлив, Ретроперитонеа лен кръвоизлив, Повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Екхимоза		Обрив, уртикария	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Болка в гърба Болка в ингвиналната област	

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Кръвоизлив на мястото на достъп, Хематом на мястото на пункция на съда ≥ 5 cm, Хематом на мястото на пункция на съда <5 cm		Реакции на мястото на инжектиране (Дискомфорт на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инжектиране, Реакция на мястото на пункцията)	
Изследвания				Повишено INR	
Нараняване, отравяне и процедурни усложнения				Нараняване при реперфузия (липса на или слабо възстановен поток), Контузия	

а. НЛР, идентифицирани при постмаркетинговия опит

б. Компартиментен синдром е съобщен като усложнение на хематом на предмишницата след приложение на бивалирудин чрез радиален достъп, при постмаркетинговия опит

в. Допълнителни подробности по отношение на стент тромбоза са предоставени в точка 4.8: Изпитване HORIZONS (Пациенти със STEMI, подложени на първична перкутанна коронарна интервенция). За инструкции за мониторинг на остра стент тромбоза, вижте точка 4.4

г. Точка 4.4 описва предпазните мерки за мониторинг на международно нормализирано съотношение (INR), когато бивалирудин се прилага едновременно с варфарин.

Описание на избрани нежелани реакции

Кръвоизлив

Във всички клинични проучвания данните за кръвоизливи са събирани отделно от данните за нежелани лекарствени реакции и са обобщени в Таблица 6 заедно с дефинициите за кръвоизливи, използвани за всяко проучване.

Проучване HORIZONS (Пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ)

Тромбоцити, кървене и кръвосъсирване

Както тежки, така и леки кръвоизливи са наблюдавани много често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) при проучването HORIZONS. Честотата на тежките и леките кръвоизливи е значително по-ниска при пациентите, лекувани с бивалирудин, отколкото при пациентите, лекувани с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Честотата на тежките кръвоизливи е показана в Таблица 6. Тежки кръвоизливи са наблюдавани най-често на пункционното място за въвеждане на дезилето. Най-често срещаното събитие е хематом < 5 cm на мястото на пунктиране на съда.

При проучването HORIZONS е съобщено за тромбоцитопения при 26 (1,64 %) от лекуваните с бивалирудин пациенти и при 67 (3,9 %) от лекуваните с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Всички лекувани с бивалирудин пациенти са приемали едновременно ацетилсалицилова киселина, като всички, с изключение на 1, са приемали клопидрогел, а 15 са приемали и GP IIb/IIIa инхибитор.

Проучване ACUTY (Пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI))

Следните данни са базирани на клинично проучване на бивалирудин при 13 819 пациенти с ОКС; 4 612 са рандомизирани само на бивалирудин, 4 604 са рандомизирани на бивалирудин плюс GP IIb/IIIa инхибитор и 4 603 са рандомизирани или на нефракциониран хепарин, или на еноксапарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Нежеланите лекарствени реакции са по-чести при жени и пациенти на възраст над 65 години, както в групата на бивалирудин, така и в сравнителната група на хепарин, в сравнение с пациентите от мъжки пол или по-младите пациенти.

Приблизително при 23,3% от пациентите, приемали бивалирудин, се наблюдава поне едно нежелано събитие, а при 2,1% от пациентите - нежелана реакция. Нежеланите реакции за бивалирудин са посочени по системо-органи класове в Таблица 1.

Тромбоцити, кръвене и кръвосъсирване

При проучването ACUTY данните за кръвоизливи са събирани отделно от данните за нежелани реакции.

Тежък кръвоизлив е определен като появата на едно от следните състояния: интракраниален кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив, интраокуларен кръвоизлив, кръвоизлив на мястото на достъп, изискващ рентгенологична или хирургична интервенция, хематом над 5 cm в диаметър на мястото на пункциране, понижаване на хемоглобина с над 4 g/dl без установено място на кръвоизлива, понижаване на хемоглобина с над 3 g/dl с установено място на кръвоизлива, повторна операция поради кръвене, употреба на продукти за кръвопреливане. Като лек кръвоизлив е определен всеки наблюдаван кръвоизлив, който не отговаря на критериите за тежък кръвоизлив. Леки кръвоизливи са наблюдавани много често ($\geq 1/10$), а тежки кръвоизливи са наблюдавани често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Честотата на тежък кръвоизлив е показана в Таблица 6 за ГТТ популацията и Таблица 7 за популацията по протокол (пациенти, приемащи клопидрогел и ацетилсалицилова киселина). Както тежките, така и леките кръвоизливи са наблюдавани значимо по-рядко при приложение на бивалирудин самостоятелно, отколкото в групите, лекувани с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор и бивалирудин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Подобно намаляване на епизодите на кръвене е наблюдавано при пациенти, преминали от терапия, базирана на хепарин, на терапия с бивалирудин (N = 2 078).

Тежки кръвоизливи са наблюдавани най-често на пункционното място за въвеждане на дезилето. Други места, на които по-рядко се наблюдава кръвене над 0,1% (нечести), включват „други“ пункционни места, ретроперитонеално, стомашно-чревна система, уши, нос или гърло.

Тромбоцитопения се съобщава при 10 пациенти, лекувани с бивалирудин, участващи в проучването ACUTY (0,1%). По-голямата част от тези пациенти са получили едновременно ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, и 6 от 10-те пациенти са получили и GP IIb/IIIa инхибитор. Смъртността сред тези пациенти е нулева.

Изпитване REPLACE-2 (Пациенти, на които се извършват перкутанна коронарна интервенция (ПКИ))

Следните данни са базирани на клинично проучване на бивалирудин при 6 000 пациенти с ПКИ, половината от които са лекувани с бивалирудин (REPLACE-2). Нежеланите събития са по-чести при жени и пациенти на възраст над 65 години както в групата на бивалирудин, така и в сравнителната група на хепарин, в сравнение с пациентите от мъжки пол или по-младите пациенти.

Приблизително при 30% от пациентите, приемали бивалирудин, се наблюдава поне едно нежелано събитие, а при 3% от пациентите - нежелана реакция. Нежеланите реакции за бивалирудин са посочени по системо-органи класове в Таблица 1.

Тромбоцити, кръвене и кръвосъсирване

В изпитването REPLACE-2, данните за кръвоизливи са събирани отделно от данните за нежелани събития. В Таблица 6 е показана честотата на тежките кръвоизливи за „intent-to-treat” популацията за изследване на пациенти.

Тежък кръвоизлив е определен като появата на едно от следните състояния: интракраниален кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив, кръвозагуба, водеща до преливане поне на две единици цяла кръв или еритроцитен концентрат, или кръвоизлив, който води до понижаване на хемоглобина с над 3 g/dl, или понижаване на хемоглобина с над 4 g/dl (или 12% от хематокрита) без установено място на кръвоизлива. Като лек кръвоизлив е определен всеки наблюдаван кръвоизлив, който не отговаря на критериите за тежък кръвоизлив. Леки кръвоизливи са наблюдавани много често ($\geq 1/10$), а тежки кръвоизливи са наблюдавани често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

И леките, и тежките кръвоизливи са значимо по-редки при терапия с бивалирудин, отколкото при сравнителната група на терапия с хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Тежки кръвоизливи са наблюдавани най-често на пункционното място за въвеждане на дезилето. Други места, на които по-рядко се наблюдава кръвене над 0,1% (нечести), включват „други“ пункционни места, ретроперитонеално, стомашно-чревна система, уши, нос или гърло.

Тромбоцитопения се съобщава при 20 пациенти, лекувани с бивалирудин, участващи в изпитването REPLACE-2 (0,7%). По-голямата част от тези пациенти са получили едновременно ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, и 10 от 20-те пациенти са получили и GP IIb/IIIa инхибитор.

Смъртността сред тези пациенти е нулева.

Остри сърдечни събития

Проучване HORIZONS (Пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ)

Следните данни са базирани на клинично проучване на бивалирудин при пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ; 1 800 са рандомизирани само на бивалирудин, 1 802 са рандомизирани на бивалирудин плюс GP IIb/IIIa инхибитор. По-често се съобщава за сериозни нежелани лекарствени реакции в групата хепарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор, отколкото в групата за лечение с бивалирудин.

Общо при 55,1 % от пациентите, приемали бивалирудин, се наблюдава поне едно нежелано събитие, а при 8,7 % от пациентите – нежелана реакция. Нежеланите реакции за бивалирудин са посочени по системо-органи класове в Таблица 1. Честотата на стент тромбозата през първите 24 часа е 1,5 % при пациентите, приемали бивалирудин, спрямо 0,3 % при пациентите, приемали UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор ($p=0,0002$). Настъпват два смъртни случая след остра стент тромбоза, по 1 във всяко рамо на проучването. Честотата на стент тромбозата между 24 часа и 30 дни е 1,2 % при пациентите, приемали бивалирудин, спрямо 1,9 % при пациентите, приемали UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор ($p=0,1553$). Настъпват общо 17 смъртни случая след остра стент тромбоза – 3 в рамото на бивалирудин и 14 в рамото на UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор. Статистически няма значима разлика в честотата на стент тромбозата между терапевтичните рамена за 30 дни ($p=0,3257$) и 1 година ($p=0,7754$).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Случаи на предозиране до 10 пъти повече от препоръчаната доза са съобщени при клинични проучвания. Съобщени са също единични болус дози до 7,5 mg/kg бивалирудин. При някои съобщени случаи на предозиране е наблюдавано кървене.

В случаи на предозиране лечението с бивалирудин трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се следи внимателно за признаци на кръвоизлив.

В случай на тежък кръвоизлив лечението с бивалирудин трябва незабавно да се прекрати. Няма известен антидот на бивалирудин, но бивалирудин може да се отстрани с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства. Директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE06

Механизъм на действие

Angiox съдържа бивалирудин – директен и специфичен тромбинов инхибитор, който се свързва както с каталитичния център, така и с външния анион-свързващ участък на свободния в течната фаза и свързания със съсирека тромбин.

Тромбинът играе централна роля в процеса на тромбообразуване, като разцепва фибриногена на фибринови мономер и активира фактор XIII до фактор XIIIa. Това позволява на фибрина да изгради ковалентно омрежена решетка, която стабилизира тромба. Тромбинът активира и фактори V и VIII, което засилва по-нататъшно образуване на тромбин и активира тромбоцитите, като стимулира агрегацията и освобождаването на гранулите. Бивалирудин инхибира всеки един от тези ефекти на тромбина.

Свързването на бивалирудин към тромбина и следователно неговото действие е обратимо, тъй като тромбинът бавно разцепва Arg³-Pro⁴ връзката с бивалирудин, което води до възстановяване на функцията на активния участък на тромбина. Следователно, първоначално бивалирудинът действа като пълен неконкурентен инхибитор на тромбина, но с времето преминава в конкурентен инхибитор, с което позволява на първоначално инхибираните тромбинови молекули да взаимодействат с други съсирващи субстрати и да коагулират, ако е необходимо.

In vitro проучвания показват, че бивалирудинът подтиска както разтворимия (свободен), така и свързания с фибрина тромбин. Бивалирудинът запазва активността си и не се неутрализира от продукти от реакцията на освобождаване от тромбоцитите.

In vitro проучванията също така показват, че бивалирудинът удължава активираното парциално тромбопластиново време (aPTT), тромбиновото време (TT) и протромбиновото време (PT) в нормална човешка плазма по начин, зависим от концентрацията, и че бивалирудинът не индуцира отговор с агрегация на тромбоцити срещу серуми от пациенти с анамнеза за хепарин индуцирана тромбоцитопения/тромбоза (ХИТ/ХИТТ).

При здрави доброволци и пациенти бивалирудинът показва зависимо от дозата и концентрацията антикоагулантно действие, както се доказва от удължаване на АСТ, aPTT, PT,

INR и ТТ. Интравенозното приложение на бивалирудин води до измерима антикоагулация в рамките на няколко минути.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на бивалирудина могат да се оценят чрез измерване на антикоагулацията, включително АСТ. Стойността на АСТ е в положителна корелация с дозата и плазмената концентрация на приложени бивалирудин. Данните от 366 пациенти сочат, че АСТ не се повлиява от едновременното лечение с GР IIb/IIIa инхибитор.

Клинична ефикасност и безопасност

При клинични проучвания е показано, че бивалирудинът осигурява достатъчна антикоагулация по време на ПКИ.

Проучване HORIZONS (Пациенти със STEMI, на които се извършва първична ПКИ)

Проучването HORIZONS е проспективно, с две рамена, единично сляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване за установяване на ефективността и безопасността на бивалирудина при пациенти със STEMI, на които е приложена първична ПКИ стратегия с имплантиране на стент или с бавно освобождаване на паклитаксел (TAXUS™), или с равностоеен стент с основен метал без покритие (Express2™). Рандомизирани са общо 3 602 пациенти, които да получат бивалирудин (1 800 пациенти) или нефракциониран хепарин плюс GР IIb/IIIa инхибитор (1 802 пациенти). Всички пациенти получават ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, като двойно повече пациенти (приблизително 64 %) приемат 600 mg натоварваща доза клопидогрел, а останалите 300 mg натоварваща доза клопидогрел. Приблизително 66 % от пациентите са лекувани предварително с нефракциониран хепарин.

Използваната в HORIZONS доза бивалирудин е същата като използваната в изпитването REPLACE-2 (0,75 mg/kg болус, последвана от 1,75 mg/kg телесно тегло/час инфузия). На общо 92,9 % от лекуваните пациенти е извършена първична ПКИ като първична стратегия за лечение.

Анализът и резултатите от проучването HORIZONS в ден 30 за общата популация (ITT) са показани в Таблица 2. Резултатите за 1 година потвърждават резултатите за 30 дни.

Определенията за кръвоизливи и резултатите от проучването HORIZONS са показани в Таблица 6.

Таблица 2. Резултати от 30-дневно проучване HORIZONS (популация „intent-to-treat”)

Крайна точка	Бивалирудин (%)	Нефракциониран хепарин + GP IIb/IIIa инхибитор (%)	Относителен риск [95% CI]	p-стойност*
	N = 1 800	N = 1 802		
30-дневна съставна				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Тежък кръвоизлив ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Исхемични компоненти				
Смърт по всякаква причина	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Повторен инфаркт	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Исхемична реваскуларизация на таргетен съд	2,5	1,9	1,29 [0,83,1,99]	0,2561
Инсулт	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

* Преимуществова р-стойност. Основните нежелани сърдечни/исхемични събития (MACE) са дефинирани като възникване на някое от следните: смърт, повторен инфаркт, инсулт или исхемична реваскуларизация на таргетен съд. Тежкият кръвоизлив е дефиниран с помощта на скалата за кръвоизливи от ACUITY.

Проучване ACUITY (Пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI))

Проучването ACUITY представлява проспективно, рандомизирано, открито проучване на бивалирудин със или без GP IIb/IIIa инхибитор (съответно рамена В и С) спрямо нефракциониран хепарин или еноксапарин с GP IIb/IIIa инхибитор (рамо А) при 13 819 високорискови пациенти с ОКС.

В рамена В и С на проучването ACUITY, препоръчаната доза бивалирудин след рандомизиране е начална интравенозна болус доза 0,1 mg/kg, последвана от продължителна интравенозна инфузия на 0,25 mg/kg/h по време на ангиографията или както е клинично показано.

При пациенти, подложени на ПКИ, се прилага допълнителен интравенозен болус бивалирудин 0,5 mg/kg и скоростта на интравенозната инфузия се увеличава до 1,75 mg/kg/h.

В рамо А на проучването ACUITY нефракциониран хепарин (UFH) или еноксапарин се прилагат в съгласие със съответните указания за лечение на ОКС при пациенти с нестабилна стенокардия (UA) и миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI). Пациентите в рамена А и В също са рандомизирани да получават GP IIb/IIIa инхибитор предварително, по време на рандомизирането (преди ангиографията) или по време на ПКИ. Общо на 356 (7,7%) от пациентите, рандомизирани в рамо С, също е приложен GP IIb/IIIa инхибитор.

Високорисковите фактори при пациентите от ACUITY популацията, подлежащи на ангиография през следващите 72 часа, са балансирани при трите терапевтични рамена. Приблизително 77% от пациентите имат рекурентна исхемия, приблизително 70% имат динамични ЕКГ промени или повишени сърдечни биомаркери, приблизително 28% страдат от диабет и приблизително 99% от пациентите претърпяват ангиография през следващите 72 часа.

След ангиографска оценка, пациентите са разделени на: подложени на лекарствена терапия (33%), ПКИ (56%) или коронарен артериален байпас (CABG) (11%). В проучването е

приложена допълнителна антиагрегантна терапия, включваща ацетилсалицилова киселина и клопидогрел.

Първоначалният анализ и резултатите от проучването ACUITY на 30-ти ден и 1 година при цялата (ITT) популация и при пациентите, лекувани с ацетилсалицилова киселина и клопидогрел съгласно протокола (преди ангиография или преди ПКИ), са показани в таблици 3 и 4.

Таблица 3. Проучване ACUITY; разлики в риска на 30-ти ден и 1 година за съставната крайна точка за исхемия и нейните компоненти при общата популация, (ITT)

	Обща популация (ITT)				
	Рамо А нефракциониран хепарин/еноксапарин +GP IIb/IIIa инхибитор (N=4603) %	Рамо В бивалирудин +GP IIb/IIIa инхибитор (N=4604) %	В – А Рискови разлики (95% CI)	Рамо С бивалирудин самостоятелно (N=4612) %	С – А Рискови разлики (95% CI)
30-ти ден					
Съставна крайна точка за исхемия	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Смърт	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Миокарден инфаркт	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Непланира на реваскуларизация	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 година					
Съставна крайна точка за исхемия	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Смърт	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Миокарден инфаркт	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Непланирана реваскула ризация	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Таблица 4. Проучване ACUTY; разлики в риска на 30-ти ден и 1 година за съставната крайна точка за исхемия и нейните компоненти при пациентите, подложени на лечение с ацетилсалицилова киселина и клопидогрел по протокол*

	Пациенти, подложени на лечение с ацетилсалицилова киселина и клопидогрел по протокол*				
	Рамо А нефракциониран хепарин/еноксапарин +GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 842) %	Рамо В бивалирудин +GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 924) %	В – А Рискови разлики (95% CI)	Рамо С бивалирудин самостоятелно (N=2 911) %	С – А Рискови разлики (95% CI)
30-ден					
Съставна крайна точка за исхемия	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Смърт	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Миокарден инфаркт	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Непланирана реваскуларизация	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1-година					
Съставна крайна точка за исхемия	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Смърт	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Миокарден инфаркт	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Непланирана реваскуларизация	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*клопидогрел преди ангиография или преди ПКИ

Честотата на епизоди на кървене до 30-ти ден по ACUTY-скала и TIMI-скала за популация „intent-to-treat” е представена на Таблица 6. Честотата на епизодите на кървене по скала ACUTY и TIMI до ден 30 за популацията „по протокол” е представена в Таблица 7.

Предимство на бивалирудин пред UFH/ еноксапарин плюс GP IIb/IIIa инхибитор по отношение на епизодите на кървене е наблюдавано само в рамото за монотерапия с бивалирудин.

Изпитване REPLACE-2 (Пациенти, на които се извършва ПКИ)

30-дневните резултати, базирани на четирикомпонентни и трикомпонентни крайни точки от рандомизирано, двойносляпо проучване при над 6 000 пациенти, на които се извършва ПКИ (REPLACE-2), са дадени в Таблица 5. Определенията за кръвоизливи и резултатите от изпитването REPLACE-2 са показани в Таблица 6.

Таблица 5. Изпитване REPLACE-2: Крайни точки на 30-ти ден (популации „intent-to-treat” и „по протокол”

Крайна точка	Intent-to-treat		По протокол	
	бивалирудин (N=2 994) %	хепарин + GP IIb/IIIa инхибитор (N=3 008) %	бивалирудин (N=2 902) %	хепарин + GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 882) %
Четирикомпонентна крайна точка	9,2	10,0	9,2	10,0
Трикомпонентна крайна точка *	7,6	7,1	7,8	7,1
Компоненти:				
Смърт	0,2	0,4	0,2	0,4
Инфаркт на миокарда	7,0	6,2	7,1	6,4
Силен кръвоизлив ** (не по TIMI критерии – вж. точка 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Спешна реваскулизация	1,2	1,4	1,2	1,3

* изключва компонента тежък кръвоизлив. **p<0,001

Таблица 6. Честота на тежки кръвоизливи при клинични изпитвания на бивалирудин, крайни точки на ден 30 за популации „intent-to-treat”

	Бивалирудин (%)			Бивалирудин + GP IIb/IIIa инхибитор (%)	UFH/енокс ¹ + GP IIb/IIIa инхибитор (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
Дефинирани по протокол тежки кръвоизливи	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI тежки (не-SABG) кръвоизливи	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Еноксапарин е използван само като сравнителен продукт при ACUITY.

Таблица 7. Проучване ACUITY; епизоди на кървене до ден 30 за популация от пациенти, приемали ацетилсалицилова киселина и клопидогрел по протокол*

	UFH/енокс + GP IIb/IIIa инхибитор (N= 2 842) %	Бивалирудин + GP IIb/IIIa инхибитор (N=2 924) %	Само бивалирудин (N=2 911) %
Тежки кръвоизливи по скала ACUITY	5,9	5,4	3,1
Тежки кръвоизливи по скала TIMI	1,9	1,9	0,8

* клопидогрел преди ангиография или преди ПКИ

Определения за кръвоизливи

Тежкият кръвоизлив съгласно REPLACE-2 е определен като поява на едно от следните: интракраниален кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив, загуба на кръв, водеща до трансфузия на най-малко две единици цяла кръв или еритроцитен концентрат, или кръвоизлив, водещ до спадане на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или спадане на хемоглобина с повече от 4 g/dl (или 12% от хематокрита) без установено място на кръвоизлива. **Тежкият кръвоизлив съгласно ACUITY** е определен като някой от следните: интракраниален, ретроперитонеален, интраокуларен кръвоизлив, кръвоизлив на мястото на достъп, изискващ рентгенологична или хирургична интервенция, хематом ≥ 5 cm в диаметър на мястото на пунктиране, понижаване на хемоглобина с ≥ 4 g/dl без установено място на кръвоизлива, понижаване на хемоглобина с ≥ 3 g/dl с установено място на кръвоизлива, повторна операция поради кървене, употреба на продукти за кръвопреливане. **Тежкият кръвоизлив при проучването HORIZONS** е определен също с помощта на скалата ACUITY. **Тежкият кръвоизлив съгласно TIMI** е определен като интракраниален кръвоизлив или спадане на концентрацията на хемоглобина ≥ 5 g/dl.

Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ) и хепарин-индуцирана тромбоцитопения-тромбоза (ХИТ/ХИТТ)

Клинични проучвания при малък брой пациенти дават ограничена информация относно приложението на Angiox при пациенти с ХИТ/ХИТТ.

Педиатрична популация

В клиничното проучване TMC-BIV-07-01 фармакодинамичният отговор, измерен чрез АСТ е в съответствие с проучванията при възрастни. АСТ се увеличава при всички пациенти - от новородени до по-големи деца, както и при възрастни с увеличаване на концентрациите на бивалирудин. Данните за АСТ спрямо концентрацията предполагат тенденция за крива на отговор с по-ниска концентрация при възрастни, в сравнение с по-големи деца (от 6 години до <16 години) и по-малки деца (от 2 години до <6 години), както и при по-големи деца в сравнение с кърмачета (от 31 дни до <24 месеца) и новородени (от раждането до 30 дни). Фармакодинамичните модели показват, че този ефект се дължи на по-висока изходна АСТ при новородени и кърмачета, отколкото при по-големи деца. Въпреки това, максималните стойности на АСТ за всички групи (възрастни и всички педиатрични групи) конвергират в подобно ниво в близост до АСТ от 400 секунди. Клиничната полза от АСТ при новородени и деца трябва да се обмисли внимателно, като се има предвид тяхното хематологично състояние, свързано с растежа.

В проучването са наблюдавани тромботични събития (9/110, 8,2%) и такива, свързани с голям кръвоизлив (2/110, 1,8%). Други често съобщавани нежелани реакции са намален пулс на крака, хеморагия на мястото на катетъра, нарушен пулс и гадене (съответно 8,2%, 7,3%, 6,4% и 5,5%). Пет пациента са с надир на тромбоцитите след изходните стойности от $<150\,000$ клетки/ mm^3 , което представлява намаление на тромбоцитите $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво. Всички 5 събития са свързани с допълнителни кардиологични процедури, използващи хепарин антикоагуланти ($n = 3$) или с инфекции ($n = 2$). Популационният фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ, както и моделът за оценка на експозицията и нежеланото събитие въз основа на данните от това проучване са установили, че при педиатрични пациенти, използването на дозата при възрастни с плазмени нива, подобни на тези, постигнати при възрастни, се свързва с по-ниски нива на тромботични събития без влияние върху събитията на кръвене (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на бивалирудин са оценени и установени като линейни при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция и при пациенти с ОКС.

Абсорбция

Бионаличността на бивалирудин при интравенозно приложение е пълна и настъпва незабавно. Средната концентрация на бивалирудин в стационарно състояние след непрекъсната интравенозна инфузия на 2,5 mg/kg/час е 12,4 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Бивалирудин се разпределя бързо в плазмата и извънклетъчната течност. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 0,1 l/kg. Бивалирудин не се свързва с плазмените протеини (освен тромбин) или с еритроцитите.

Биотрансформация

Тъй като е пептид, се очаква бивалирудин да се катаболизира до изграждащите го аминокиселини с последващо рециклиране на аминокиселините в депото на организма. Бивалирудин се метаболизира от протеази, включително тромбин. Основният метаболит, образуващ се от разцепването на Arg₃-Pro₄ връзката на N-терминалната секвенция от тромбин, не е активен поради загуба на афинитет към каталитичния активен участък на тромбина. Около 20% бивалирудин се отделя непроменен с урината.

Елиминиране

Профилът концентрация–време след интравенозно приложение се описва добре с двукомпартиментен модел. Елиминирането следва процес от първи порядък с терминален полуживот 25 ± 12 минути при пациенти с нормална бъбречна функция. Съответният клирънс е приблизително $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на бивалирудин не е проучена при пациенти с чернодробно нарушение, но не се очаква тя да бъде променена, тъй като бивалирудин не се метаболизира от чернодробните ензими като цитохром P-450 изоензимите.

Бъбречна недостатъчност

Системният клирънс на бивалирудин намалява със скоростта на гломерулната филтрация (GFR). Клирънсът на бивалирудин е еднакъв при пациенти с нормална бъбречна функция и при пациенти с леко бъбречно увреждане. Клирънсът намалява с приблизително 20% при пациенти

с умерено до тежко бъбречно увреждане и с 80% при пациенти, зависими от диализа (Таблица 8).

Таблица 8. Фармакокинетични параметри на бивалирудин при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция

Бъбречна функция (GFR)	Клирънс (ml/min/kg)	Полуживот (минути)
Нормална бъбречна функция (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Леко бъбречно увреждане (60–89 ml/min)	3,4	22
Умерено бъбречно увреждане (30–59 ml/min)	2,7	34
Тежко бъбречно увреждане (10–29 ml/min)	2,8	57
Пациенти, зависими от диализа (без диализа)	1,0	3,5 часа

Старческа възраст

Фармакокинетиката е проучена при пациенти в старческа възраст като част от проучване за бъбречната фармакокинетика. Коригирането на дозата за тази възрастова група трябва да се извършва на базата на бъбречната функция, вижте точка 4.2.

Пол

Полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на бивалирудина.

Педиатрична популация

В клинично проучване на 110 педиатрични пациента (от новородени до <16 години), подложени на перкутанни вътресъдови процедури, се оценява безопасността, фармакокинетичният и фармакодинамичният профил на бивалирудин [TMC-BIV-07-01]. Интравенозната болус доза от 0,75 mg/kg, одобрена за възрастни на базата на теглото и последвана от инфузия от 1,75 mg/kg/час се изследва и фармакокинетичният/фармакодинамичният анализ намира отговор, подобен на този при възрастни, въпреки че клирънсът, нормализиран по тегло (ml/min/kg) на бивалирудин е по-висок при новородени, отколкото при по-големи деца и намалява с увеличаване на възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или репродуктивна токсичност.

Токсичността при животни при многократно или постоянна експозиция (1 ден до 4 седмици при нива на експозиция до 10 пъти клиничната плазмена концентрация в стационарно състояние) е ограничена до агравирание на фармакологичните ефекти. Сравнението между проучванията с единична доза и многократно прилагане показва, че токсичността е свързана главно с продължителността на експозицията. Всички нежелани ефекти, първични и вторични, в резултат на прекомерна фармакологична активност, са обратими. Нежелани лекарствени реакции, произтичащи от продължителен физиологичен стрес в отговор на нехомеостатично състояние на коагулация, не са наблюдавани след краткотрайна експозиция, сравнима с тази при клинично приложение, дори при много по-високи дози.

Бивалирудин е предназначен за краткотрайно приложение, затова няма данни за дългосрочния карциногенен потенциал на бивалирудин. Все пак, бивалирудин не е мутагенен или кластогенен при стандартни изследвания за тези ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Натриев хидроксид 2% (за корекция на pH).

6.2 Несъвместимости

Следните лекарствени продукти не трябва да се прилагат по същата венозна линия, по която е приложен бивалирудин, тъй като те водят до помътняване, образуване на микрочастици или цялостна преципитация: алтеплаза, амиодаронов хидрохлорид, амфотерицин В, хлорпромазинов хидрохлорид), диазепам, прохлорперазин едизилат, ретеплаза, стрептокиназа и ванкомицинов хидрохлорид.

Следните шест лекарствени продукта показват несъвместимости на концентрацията с бивалирудин. Таблица 9 обобщава известните съвместими и несъвместими концентрации на тези съединения. Несъвместимите с бивалирудин лекарствени продукти при по-високи концентрации са: добутамин хидрохлорид, фамотидин, халоперидолов лактат, лабеталолов хидрохлорид, лоразепам и прометазин HCl.

Таблица 9. Лекарствени продукти с несъвместимости на концентрацията на дозата с бивалирудин.

Лекарствени продукти с несъвместимости на	Съвместими концентрации	Несъвместими концентрации
Добутамин HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Фамотидин	2 mg/ml	10 mg/ml
Халоперидол лактат	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Лабеталол HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Лоразепам	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Прометазин HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Срок на годност

4 години

Приготвен разтвор: Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба до 24 часа при 2–8°C. Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Разреден разтвор: Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба до 24 часа при 25°C. Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за времето и условията на съхранение по време на употреба, като те обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2–8°C, освен ако разтварянето/разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Angiox се доставя под формата на лиофилизиран прах във флакони от стъкло (Тип 1), 10 ml, за еднократна употреба, затворени със запушалка от бутилова гума и запечатани с алуминиева обкатка.

Angiox се предлага в опаковки по 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне

При приготвяне и прилагане на Angiox трябва да се използват асептични процедури.

Добавете 5 ml стерилна вода за инжекции в един флакон Angiox и разклатете внимателно с въртеливи движения до пълно разтваряне и получаване на бистър разтвор.

Изтеглете 5 ml от флакона и разредете допълнително в общ обем от 50 ml инжекционен разтвор на глюкоза 5% или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за получаване на крайна концентрация на бивалирудин 5 mg/ml.

Пригответият/разреденият разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и промяна в цвета. Не трябва да се използват разтвори, съдържащи видими частици. Пригответият/разреденият разтвор трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/289/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20.09.2004 г.

Дата на последно подновяване: 23.06.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Hälsa Pharma GmbH, Nikolaus Dürkopp-Str. 4A, 33602 Bielefeld, ГЕРМАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

За да гарантира правилната употреба на Angiox и да бъдат избегнати лекарствени грешки, ПРУ се задължава да гарантира, че всички лекари, за които се очаква да предписват/използват Angiox са преминали обучение по дозирането и приложението. Обучителните материали включват слайд презентация, карти за дозирането, както са описани в мерките за минимизиране на риска в ПУР, и копие на КХП. Обучителните материали ще бъдат използвани във всички държави членки, както за първоначално обучение, така и за повторно обучение в случай на съобщения само за болус прилагане, без последваща инфузия.

Слайд презентацията ще съдържа следната основна информация:

- Одобрената доза при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ): Лицензираната и одобрена схема на прилагане за Angiox е интравенозна (i.v.) болус инжекция от 0,75 mg на килограм телесно тегло, последвана незабавно от интравенозна инфузия със скорост 1,75 mg/kg/h, с продължителност най-малко колкото е продължителността на ПКИ.
- Angiox трябва да бъде прилаган като болус доза, последвана незабавно от интравенозна инфузия, дори когато е планирана краткотрайна ПКИ процедура. Да не се използва без разреждане.
- При пациенти, подложени на ПКИ, бивалирудин ТРЯБВА да бъде приложен първоначално като интравенозен болус, последван незабавно от инфузия. Тази схема на прилагане е необходима, за да се постигне и да се поддържа плазмената концентрация, необходима за ефективна антиишемична протекция по време на ПКИ. На базата на краткия полуживот на бивалирудин (25 минути), незапочването на инфузия след болус с Angiox, ще доведе до плазмена концентрация под необходимото ниво за минути.
- В регистъра ImproveR, болус прилагане (без последваща инфузия) е наблюдавано в клиничната практика в ЕС. Този начин на прилагане се асоциира с повишена честота на вътреболнични исхемични събития (MACE). Безопасността и ефикасността на болус без последваща инфузия на ANGIOX не е оценена и не се препоръчва, дори ако е планирана краткотрайна ПКИ процедура.
- Angiox е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min) и при пациенти, зависими от диализа.
- При пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR 30-59 ml/min) скоростта на инфузията трябва да бъде намалена до 1,4 mg/kg/h. Болус дозата остава 0,75 mg/kg (или 0,5 mg/kg при пациенти, които преминават към ПКИ, след като са получили бивалирудин, докато са подготвяни за катетаризация (UA/NSTEMI)).

Картите за дозиране ще съдържат следната основна информация:

- Angiox трябва да бъде прилаган като болус доза, последвана от незабавна интравенозна инфузия, дори ако е планирана краткотрайна ПКИ процедура.
- Не използвайте бивалирудин без първо да сте го разтворили.
- Информация в табличен вид за дозирането спрямо телесното тегло на пациента.
- Angiox е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min) и при пациенти, зависими от диализа.
- При пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR 30-59 ml/min) скоростта на инфузията трябва да бъде намалена до 1,4 mg/kg/h. Болус дозата остава 0,75 mg/kg (или 0,5 mg/kg при пациенти, които преминават към ПКИ, след като са получили бивалирудин, докато са подготвяни за катетаризация (UA/NSTEMI)).
- Кратка информация за инструкциите за приготвяне и прилагане.

ПРУ трябва да съгласува картите за дозиране, заедно с план за комуникация, с националните компетентни органи във всяка държава членка, преди разпространението в държавата членка.

Употребата на картата за дозиране на Angiox се препоръчва като ръководство за бърза справка. За пълна информация относно прилагането медицинските специалисти се насърчават да правят справка с Кратката характеристика на продукта Angiox .

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КУТИЯ (опакровка от 10 флакона).

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Angiox 250 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор
бивалирудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 250 mg бивалирудин.
След разтваряне 1 ml съдържа 50 mg бивалирудин.
След разреждане 1 ml съдържа 5 mg бивалирудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, натриев хидроксид 2%

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Лиофилизиран прах: Да не се съхранява над 25°C.

Приготвен разтвор: Да се съхранява в хладилник (2–8°C). Да не се замразява.

Разреден разтвор: Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/289/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Angiox 250 mg прах за концентрат
бивалирудин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Angiox 250 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор бивалирудин (bivalirudin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Angiox и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Angiox
3. Как да използвате Angiox
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Angiox
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ANGIOX И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Angiox съдържа вещество, наречено бивалирудин, което е антитромботично лекарство. Антитромботичните средства са лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци (тромбоза).

Angiox се използва за лекуване на пациенти:

- с болка в гърдите в резултат на сърдечни заболявания (остри коронарни синдроми – ОКС)
- които са подложени на операция за лечение на запушени кръвоносни съдове (ангиопластика и/или перкутанна коронарна интервенция – ПКИ).

2. КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ANGIOX

Не използвайте Angiox

- ако сте алергични към бивалирудин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или хирудини (други разреждащи кръвта лекарства).
- ако имате или сте имали наскоро кръвоизлив в стомаха, червата, пикочния мехур или други органи, например, ако сте забелязали кръв в изпражненията или урината си (освен от менструално кървене).
- ако имате или сте имали проблеми с кръвосъсирването (нисък брой на тромбоцитите).
- ако имате много високо кръвно налягане.
- ако имате инфекция на тъканта на сърцето.
- ако имате тежки проблеми с бъбреците или ако се нуждаете от бъбречна диализа.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Angiox.

- при поява на кръвене (ако това се случи, лечението с Angiox трябва да спре). По време на Вашето лечение, лекарят ще проверява за признаци на кръвене.
- ако сте били лекувани с лекарства, подобни на Angiox (напр. лепирудин).
- преди прилагане на инжекция или инфузия, лекарят ще Ви каже признаците на алергична реакция. Подобна реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- ако сте подложени на лечение чрез облъчване на съдовете, доставящи кръв на сърцето (лечението се нарича бета или гама брахитерапия).

След лечение с Angiox за сърдечно събитие трябва да останете в болницата най-малко 24 часа и да бъдете под наблюдение за всякакви симптоми или признаци, подобни на тези, които Ви напомнят за Вашето сърдечно събитие и са довели до настаняването Ви в болница.

Деца и юноши

- това лекарство не е подходящо за Вас, ако сте дете (под 18 годишна възраст).

Други лекарства и Angiox

Информирайте Вашия лекар:

- ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- ако приемате разредители на кръвта или лекарства за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци (антикоагуланти или антитромботични средства, напр. варфарин, дабигатран, апиксабан, ривароксабан, ацетилсалицилова киселина, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор).

Тези лекарства могат да увеличат опасността от нежелани реакции като кръвоизливи, ако се вземат едновременно с Angiox. Резултатът от кръвните Ви изследвания по отношение на варфарин (INR изследване) може да бъде повлиян от Angiox.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Angiox не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Вашият лекар ще прецени дали това лечение е подходящо за Вас. Ако кърмите, лекарят ще прецени дали да се използва Angiox.

Шофиране и работа с машини

Въздействията на това лекарство са краткотрайни. Angiox се прилага само когато пациентът е в болница. Затова не е вероятно да повлияе на Вашата способност за шофиране или работа с машини.

Angiox съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 23 mg натрий на флакон, което означава, че на практика не съдържа натрий.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ANGIOX

Вашето лечение с Angiox ще се контролира от лекар. Лекарят ще прецени колко Angiox ще получите и ще приготви лекарството.

Прилаганата доза зависи от Вашето тегло и от вида лечение, което получавате.

Дозировка

При пациенти с остри коронарни синдроми (ОКС), които се лекуват медикаментозно, препоръчваната **начална доза** е:

0,1 mg/kg телесно тегло като интравенозна инжекция, последвана от инфузия (вливане) във вена на **0,25 mg/kg** телесно тегло/час за период до 72 часа.

Ако **след това** се нуждаете от лечение чрез перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), тази дозировка ще бъде увеличена до:

- 0,5 mg/kg телесно тегло за интравенозната инжекция, последвана от инфузия във вена от 1,75 mg/kg телесно тегло/час, докато трае перкутанна коронарна интервенция (ПКИ).
- Когато лечението завърши, инфузията може да се върне до **0,25 mg/kg** телесно тегло/час за допълнителни 4 до 12 часа.

Ако трябва да Ви се направи операция за поставяне на коронарен байпас, лечението с бивалирудин или ще бъде спряно един час преди операцията, или чрез инжекция ще Ви бъде дадена допълнителна доза от 0,5 mg/kg телесно тегло, последвана от инфузия на 1,75 mg/kg телесно тегло за час за продължителността на операцията.

При пациенти, започващи лечение чрез перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), препоръчваната доза е:

- **0,75 mg/kg** телесно тегло като интравенозна инжекция, последвана веднага от инфузия (капково вливане) във вена от **1,75 mg/kg** телесно тегло/час най-малко за продължителността на ПКИ. Интравенозната инфузия може да продължи с тази доза до 4 часа след ПКИ и за пациентите със STEMI (тези с тежка форма на инфаркт) тя трябва да продължи с тази доза в продължение на до 4 часа. Инфузията може да бъде последвана от инфузия с по-ниска доза от 0,25 mg/kg телесно тегло за допълнителни 4 до 12 часа.

Може да се наложи дозата Angiox да бъде намалена, ако имате проблеми с бъбреците.

В старческа възраст ако бъбречната функция е понижена, може да се наложи намаляване на дозата.

Лекарят ще реши колко да продължи лечението Ви.

Angiox се прилага във вена (никога в мускул) чрез инжекция, последвана от инфузия (вливане). Прилага се и се наблюдава от лекар с опит в грижите за пациенти със сърдечни заболявания.

Ако сте приели повече от необходимата доза Angiox

Вашият лекар ще реши как да бъдете лекувани, включително спиране на лекарството и наблюдение за болестни прояви.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някоя от следните потенциално сериозни нежелани реакции:

- **докато сте в болницата, незабавно съобщете на лекаря или медицинската сестра**
- **след като сте напуснали болницата: свържете се директно с Вашия лекар или незабавно отидете в спешното отделение на най-близката болница**

Най-често срещаната (може да засегне до 1 на 10 души) сериозна нежелана реакция на лечението с Angiox, е тежък кръвоизлив, който би могъл да възникне навсякъде в тялото (например стомаха, храносмилателната система (включително повръщане на кръв или отделяне на кръв в изпражненията), корема, белите дробове, слабините, пикочния мехур, сърцето, очите, ушите, носа или мозъка). Той може **рядко** да доведе до удар или смърт. Подуване или болка в слабините или ръката, болки в гърба, синини, главоболие, кашляне на кръв, розова или червена урина, изпотяване, чувство на слабост, гадене или замаяност поради ниско кръвно налягане могат да са признаци на вътрешно кървене. По-вероятно е да се получи кръвоизлив, ако Angiox се приема в комбинация с други антикоагуланти или антитромботични лекарства (вижте точка 2 „Прием на други лекарства“).

- Кръвоизлив и посиняване на пункционното място (след провеждане на ПКИ лечение), които могат да бъдат болезнени. Рядко това може да наложи операция за възстановяване на кръвоносния съд в слабините (фистула, псевдоаневризъм) (може да засегне до 1 на 1 000 души). Нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) броят на тромбоцитите в кръвта може да е нисък, което може да влоши всеки кръвоизлив. Кървенето от венците (нечесто, може да засегне до 1 на 100 души) обикновено не е сериозно.
- Алергичните реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души) и обикновено не са сериозни, но може да станат тежки при определени обстоятелства, а в редки случаи може да бъдат фатални поради ниско кръвно налягане (шок). Те могат да започнат с ограничени симптоми като сърбеж, зачервяване на кожата, обрив или малки пъпки по кожата. Понякога реакциите могат да бъдат по-тежки със сърбеж в гърлото, стягане в гърлото, подуване на очите, лицето, езика или устните, силно свистене при вдишване (стридор), затруднено дишане или затруднено издишване (хрипове).
- Тромбозата (кръвен съсирек) е нечеста нежелана реакция (може да засегне до 1 на 100 души), която може да причини сериозни или фатални усложнения като инфаркт. Тромбозата включва коронарна артериална тромбоза (кръвен съсирек в сърдечните артерии или в стент, която се счита за инфаркт, който също може да доведе до смърт) и/или тромбоза в катетъра като и двата случая са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).

Ако получите някоя от следните (потенциално по-малко сериозни) нежелани реакции:

- **докато сте в болницата: съобщете на лекаря или медицинската сестра**
- **след като сте напуснали болницата: първо се консултирайте с Вашия лекар. Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, незабавно отидете в спешното отделение на най-близката болница**

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Незначителен кръвоизлив

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Анемия (нисък брой на кръвните клетки)
- Хематом (синина)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Гадене или повръщане

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Повишено INR (резултат от кръвния тест по отношение на варфарин) (вижте точка 2 Други лекарства и Angiox)
- Стенокардия или болка в гърдите
- Бавен пулс
- Учестен пулс
- Задух
- Нараняване при реперфузия (липса на или слабо възстановен поток): нарушен поток в сърдечните артерии след като са били отворени повторно

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ANGIOX

Тъй като Angiox е лекарство, което се използва само в болница, съхраняването на Angiox е отговорност на медицинските специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лиофилизиран прах: Да не се съхранява над 25°C.

Приготвен разтвор: Да се съхранява в хладилник (2–8°C). Да не се замразява.

Разреден разтвор: Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

Разтворът трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

Лекарят ще провери разтвора и ще го изхвърли, ако съдържа видими частици или има промяна в цвета.

6. СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА И ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Angiox

- Активното вещество е бивалирудин.
 - Всеки флакон съдържа 250 mg бивалирудин.
 - След разтваряне (добавяне на 5 ml вода за инжекции към флакона, за да се разтвори праха) 1 ml съдържа 50 mg бивалирудин.
 - След разреждане (смесване на 5 ml приготвен разтвор в инфузионен сак [общ обем 50 ml] с разтвор на глюкоза или разтвор на натриев хлорид) 1 ml съдържа 5 mg бивалирудин.
- Другите съставки са манитол и натриев хидроксид 2% (за регулиране на pH).

Как изглежда Angiox и какво съдържа опаковката

Angiox е прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор (прах за концентрат).

Angiox е бял до почти бял прах в стъклен флакон.

Angiox се предлага в кутии по 10 флакона.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

Hälsa Pharma GmbH
Nikolaus Dürkopp-Str. 4A
33602 Bielefeld
ГЕРМАНИЯ

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +32 (0) 80081522
ou/oder +32 (0) 27006752
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd
Tel. Nr.: +370 880031794
arba +370 852140678
El. paštas: medical.information@themedco.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: 00800 1103246
или +359(0) 24916041
e-mail: medical.information@themedco.com

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +352 80028211
ou/oder +352 24871691
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +420 800050070
nebo +420 239018449
E-mail: medical.information@themedco.com

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : +36 (0) 680986235
vagy +36 (0) 617777410
E-mail : medical.information@themedco.com

Danmark

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: +45 80251618
eller +45 43314966
E-mail : medical.information@themedco.com

Malta

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +356 80062399
jew +356 27780987
Email : medical.information@themedco.com

Deutschland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +49 (0) 8007238819
oder +49 (0) 69299571318
E-Mail : medical.information@themedco.com

Nederland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +31 (0) 8003712001
of +31 (0) 707709201
Email : medical.information@themedco.com

Eesti

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : +372 8000044560
või +372 8801076
E-mail: medical.information@themedco.com

Norge

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: +47 80056935
eller +47 22310956
E-post: medical.information@themedco.com

Ελλάδα

Ferrer-Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 5281700

España

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028-Barcelona
Tel.: +34 93 600 37 00

France

The Medicines Company France SAS
Tél : +33 (0)805542540
ou + 33 (0)1 41 29 75 75
ou + 33 (0)1 57 32 92 42
Email : medical.information@themedco.com

Hrvatska

The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
ili +41 44 828 1084
Email: medical.information@themedco.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +353 1800812065
or +353 (0)19075583
Email : medical.information@themedco.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd
Sími : +354 8007260
eða +41 44 828 1084
Netfang : medical.information@themedco.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd
Tel: +39 800979546
o +39 (0)291294790
Email: medical.information@themedco.com

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd
Τηλ: +357-22677710

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tāl. +371 80004842
vai +371 67859709
E-pasts: medical.information@themedco.com

Österreich

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +43 (0) 800070265
oder +43 (0) 1206092417
E-Mail : medical.information@themedco.com

Polska

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +48 800702695
lub +48 223060790
E-mail: medical.information@themedco.com

Portugal

Ferrer Portugal, S.A
Tel.: +351 21 444 96 00

România

The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
sau +41 44 828 1084
E-mail : medical.information@themedco.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +386 (0) 80080631
ali +386 (0) 18888602
E-pošta: medical.information@themedco.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +421 (0)268622610
alebo +421 (0) 268622610
Email : medical.information@themedco.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. +358 (0) 800774218
tai +358 (0) 972519943
S-posti: medical.information@themedco.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd
Tfn : +46 (0) 20100527
eller +46 (0) 859366368
E-post : medical.information@themedco.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +44 (0)800 587 4149
or +44 (0)203 684 6344
Email : medical.information@themedco.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За пълна информация за лекарството медицинските специалисти трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта.

Angiox е показан като антикоагулант при възрастни пациенти, на които се извършва перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), включително пациенти със стенокардия/миокарден инфаркт с ST-елевация (STEMI), на които се извършва първична ПКИ.

Angiox е показан и за лечение на възрастни пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI), планирани за спешна или скорошна интервенция. Angiox трябва да се прилага с ацетилсалицилова киселина или клопидогрел.

Указания за приготвяне

При приготвяне и прилагане на Angiox трябва да се използват асептични процедури.

Добавете 5 ml стерилна вода за инжекции в един флакон Angiox и разклатете внимателно с въртеливи движения до пълно разтваряне и получаване на бистър разтвор.

Изтеглете 5 ml от флакона и разредете допълнително в общ обем от 50 ml инжекционен разтвор на глюкоза 5% или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml за получаване на крайна концентрация на бивалирудин 5 mg/ml.

Приготвеният/разреденият разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и промяна в цвета. Не трябва да се използват разтвори, съдържащи видими частици.

Приготвеният/разреденият разтвор трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Несъвместимости

Следните лекарствени продукти не трябва да се прилагат по същата венозна линия, по която е приложен бивалирудин, тъй като те водят до потъмняване, образуване на микрочастици или цялостна преципитация: алтеплаза, амиодаронов хидрохлорид, амфотерицин В, хлорпромазинов хидрохлорид, диазепам, прохлорперазин едизилат, ретеплаза, стрептокиназа и ванкомицин хидрохлорид.

Следните шест лекарствени продукта показват несъвместимости на концентрацията с бивалирудин. Вижте точка 6.2 за обобщението на съвместими и несъвместими концентрации на тези съединения. Несъвместимите с бивалирудин лекарствени продукти при по-високи концентрации са: добутаминон хидрохлорид, фамотидин, халоперидолов лактат, лабеталолов хидрохлорид, лоразепам и прометазин HCl.

Противопоказания

Angiox е противопоказан при пациенти с:

- установена свръхчувствителност към бивалирудин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 в продукта, или към хирудини
- активно кървене или с увеличен риск от кървене поради нарушения на хемостазата и/или необратими коагулационни нарушения
- тежка неконтролирана хипертония
- подостър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) и при зависими от диализа пациенти (вижте точка 4.3 от Кратката характеристика на продукта).

Дозиране

Пациенти, на които се извършва ПКИ, включително пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI), на които се извършва първична ПКИ

Препоръчваната доза бивалирудин при пациенти, подложени на ПКИ, е интравенозен болус $0,75 \text{ mg/kg}$ телесно тегло, последван незабавно от интравенозна инфузия със скорост $1,75 \text{ mg/kg}$ телесно тегло/час, поне докато трае процедурата. Инфузията с $1,75 \text{ mg/kg}$ телесно тегло/час може да се продължи до 4 часа след ПКИ и с намалена доза от $0,25 \text{ mg/kg}$ телесно тегло/час за допълнителни 4 – 12 часа, ако е клинично необходимо. При пациенти със STEMI инфузията с $1,75 \text{ mg/kg}$ телесно тегло/час трябва да продължи до 4 часа след ПКИ и да продължи с намалена инфузионна доза $0,25 \text{ mg/kg/час}$ в течение на допълнителни 4-12 часа, ако е клинично необходимо (вж. точка 4.4).

Пациентите следва да се наблюдават внимателно след първична ПКИ за признаци и симптоми, съвместими с исхемия на миокарда.

Пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST-елевация (UA/NSTEMI)

Препоръчваната начална доза бивалирудин при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), които са под медицински контрол, е интравенозен болус $0,1 \text{ mg/kg}$, последван от инфузия на $0,25 \text{ mg/kg/h}$. При пациенти, които ще бъдат под медицински контрол, инфузията на $0,25 \text{ mg/kg/h}$ може да продължи до 72 часа.

Ако пациентът под медицински контрол премине към ПКИ преди процедурата, трябва да бъде приложен допълнителен болус $0,5 \text{ mg/kg}$ бивалирудин и инфузията трябва да бъде увеличена до $1,75 \text{ mg/kg/h}$, докато трае процедурата. След ПКИ инфузията, при намалена доза $0,25 \text{ mg/kg/h}$, може да бъде продължена за 4 до 12 часа, ако е клинично необходимо.

При пациенти, на които се прави коронарен артериален байпас (CABG) без екстракорпорална циркулация, интравенозната инфузия на бивалирудин трябва да продължи, докато трае операцията. Точно преди оперативната интервенция трябва да се приложи болус $0,5 \text{ mg/kg}$, последван от интравенозна инфузия на $1,75 \text{ mg/kg/h}$, докато трае операцията.

При пациенти, на които се прави коронарен артериален байпас (CABG) с екстракорпорална циркулация, интравенозната инфузия на бивалирудин трябва да продължи до 1 час преди операцията, след което инфузията трябва да бъде прекъсната и на пациента да се приложи нефракциониран хепарин (UFH).

За да се осигури правилно приложение на бивалирудин, напълно разтвореният, приготвен и разреден продукт трябва да бъде добре смесен преди приложение (вж. точка 6.6). Болус дозата трябва да се приложи чрез бърза интравенозна инжекция, за да се осигури, че целият болус ще достигне пациента преди началото на процедурата.

Трябва да има подготвени инфузионни системи с бивалирудин, за да се гарантира непрекъснатия поток на вливане на лекарството след поставянето на болуса.

Вливането на инфузионната доза трябва да бъде започнато незабавно след като се приложи болус дозата, за да се осигури доставяне на лекарството в пациента преди започване на процедурата, и да бъде продължително, непрекъснато по време на цялата процедура. Безопасността и ефикасността на болус доза от бивалирудин без последващата инфузия не е оценена и не се препоръчва дори ако се предвижда краткотрайна ПКИ процедура.

Повишението в активираното време на кръвосъсирване (АСТ) може да бъде използвано като показание за това, че пациентът е приел бивалирудин.

Бъбречна недостатъчност

Angiox е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) и при пациенти, зависими от диализа (вж. точка 4.3).

Дозата при ОКС ($0,1 \text{ mg/kg}$ болус/ $0,25 \text{ mg/kg/h}$ инфузия) не трябва да се адаптира при пациенти със слаба или средна по тежест бъбречна недостатъчност.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min}$), подложени на ПКИ (независимо дали са лекувани с бивалирудин за ОКС или не), скоростта на инфузията трябва да е по-малка – $1,4 \text{ mg/kg/h}$. Болус дозата не трябва да се отличава от дозировката, описана под ОКС или ПКИ по-горе.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата.

(За пълна информация относно дозировката вижте точка 4.2 от Кратката характеристика на продукта)

Срок на годност

4 години

Приготвен разтвор: Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба до 24 часа при $2\text{--}8^\circ\text{C}$. Да се съхранява в хладилник ($2^\circ\text{C} \text{--} 8^\circ\text{C}$). Да не се замразява.

Разреден разтвор: Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба до 24 часа при 25°C .

Да не се съхранява над 25°C . Да не се замразява.