

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Angiox 250 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 250 mg bivalirudino.

Paruošus, 1 ml būna 50 mg bivalirudino.

Praskiedus, 1 ml būna 5 mg bivalirudino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Milteliai yra liofilizuoti, balti arba balkšvi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Kartu su Angiox būtina skirti acetilsalicilo rūgšties bei klopido grelio.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Pacientai, kuriems atliekama PCI, įskaitant pacientus, sergančius miokardo infarktu su ST segmento pakilimu (ang. STEMI), kuriems atliekama pirminė PCI

Pacientams, kuriems atliekama PCI, rekomenduojama procedūros pradžioje iš karto į veną sušvirkšti 0,75 mg/kg kūno svorio bivalirudino dozę, tuoj po to ne trumpiau kaip visos procedūros metu medikamento infuzuoti į veną 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą. Po PCI 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą infuziją galima tęsti iki 4 val., o jei yra klinikinė būtinybė, dar 4–12 val. galima toliau infuzuoti mažesnę, t. y. 0,25 mg/kg kūno svorio/val., dozę. Pacientams, sergantiems STEMI, po PCI 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą infuziją galima tęsti iki 4 val., o jei yra klinikinė būtinybė, dar 4–12 val. galima toliau infuzuoti mažesnę, t. y. 0,25 mg/kg kūno svorio/val., dozę (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems yra ūminis vainikinių arterijų sindromas (ŪVAS), rekomenduojama pradinė bivalirudino dozė yra 0,1 mg/kg kūno svorio. Tokia dozė iš karto sušvirkščiama į veną. Vėliau infuzuojama 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozė. Jei pacientui buvo atliekamos medicininės procedūros, galima tęsti 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozės infuziją ne ilgiau kaip 72 valandas.

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

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

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

Siekiant užtikrinti tinkamą bivalirudino vartojimą, visiškai paruoštą ir praskiestą preparatą prieš vartojimą reikia gerai sumaišyti (žr. 6.6 skyrių). Smūginę dozę reikia greitai sušvirkšti į veną, kad visa smūginė dozė patektų į paciento kraujotaką prieš procedūrą.

Siekiant užtikrinti nuolatinę intraveninę infuziją sušvirkštus smūginę dozę, prieš ją suleidžiant bivalirudinu reikia užpildyti lašinę sistemą.

Pradinę infuzijos dozę reikia sulašinti iš karto sušvirkštus smūginę dozę, kad ji patektų į paciento kraujotaką prieš procedūrą ir poveikis tęstųsi procedūros metu. Bivalirudino injekcijos saugumas ir veiksmingumas suleidžiant tik smūginę dozę ir nenaudojant infuzijos nebuvo vertintas, todėl taip daryti nerekomenduojama net tuo atveju, jei planuojama trumpa PCI procedūra.

Aktyvinto krešėjimo laiko (ang. *activated clotting time*, ACT) padidėjimas gali būti naudojamas, kaip rodiklis, norint įsitikinti, kad pacientas gavo bivalirudino dozę.

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

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

Nustačius nepakankamą ACT padidėjimą, reikėtų apsvarstyti vaistinio preparato suleidimo klaidos, pavyzdžiui, netinkamo Angiox sumaišymo arba intraveninės prieigos sistemos funkcionavimo sutrikimo, galimybę.

Arterijos movą galima pašalinti praėjus 2 val. po bivalirudino infuzijos, toliau antikoaguliacijos stebėti nereikia.

Vartojimas kartu su kitais antikoaguliantais

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

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

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

Inkstų funkcijos nepakankamumas

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

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

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

Rekomenduojama stebėti inkstų nepakankamumu sergančius pacientus dėl PCI metu atsiradusio kraujavimo požymių, kadangi bivalirudino pašalinimas iš šių pacientų organizmo yra mažesnis (žr. 5.2 skyrių).

Jei penktąją minutę ACT yra trumpesnis kaip 225 sek., reikia iš karto sušvirkšti kitą 0,3 mg/kg dozę ir penktąją minutę po antrosios dozės vėl nustatyti aktyvintą krešėjimo laiką. Nustačius nepakankamą ACT padidėjimą, reikia apsvarstyti vaistinio preparato suleidimo klaidos, pavyzdžiui, netinkamo Angiox sumaišymo arba lašinės intraveninės priegos sistemos funkcionavimo sutrikimo, galimybę.

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Senyvi pacientai

Dėl didelės kraujavimo rizikos senyviems žmonėms preparato reikia vartoti itin atsargiai, nes dėl amžiaus jų inkstų funkcija susilpnėjusi. Šiai amžiaus grupei dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į inkstų funkciją.

Pacientai vaikai

Šiuo metu jaunesniems kaip 18 metų vaikams Angiox indikacijų nėra, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Angiox skirtas leisti į veną.

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

Ištirpintą ir praskiestą preparatą prieš vartojant reikia atsargiai sumaišyti.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Angiox negalima vartoti, jei yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba hirudinams;

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Angiox nėra skirtas leisti į raumenis. Jo leisti į raumenis negalima.

Kraujavimas

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

Nėra žinomo bivalirudino priešnuodžio, tačiau medikamento poveikis greitai praeina ($T_{1/2}$ yra 25 ± 12 min.).

Ilgalaikės rekomenduojamų dozių bivalirudino infuzijos po PCI nesusijusios su padidėjusiu kraujavimo dažniu (žr. 4.2 skyrių).

Skyrimas kartu su trombocitų inhibitoriais arba antikoaguliantais

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

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

Padidėjęs organizmo jautrumas

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

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

Ūminė stento trombozė

Esant STEMI pacientams, kuriems atliekama pradinė PCI ir buvo atlikta skubi pažeistos kraujagyslės revaskuliarizacija (TVR), yra pasireiškusi ūminė stento trombozė (< 24 val.) (žr. 4.8 ir 5.1 skyrių). Dauguma šių atvejų nebuvo mirtini. Padidėjusi ūminės stento trombozės rizika pirmąsias 4 valandas po procedūros buvo stebima tiems pacientams, kuriems baigus procedūrą bivalirudino infuzija buvo nutraukta arba buvo toliau skiriama mažesnė, 0,25 mg/kg/val. dozės, infuzija (žr. 4.2 skyrių). Pacientai mažiausiai 24 val. turi būti hospitalizuoti įstaigoje, kurioje būtų įmanoma susitvarkyti su išeminėmis

komplikacijomis, ir po pradinės PCI atidžiai stebimi, ar ar nepasireiškia miokardo išemijos ženklai ir simptomai.

Brachiterapija

Vartojant Angiox gama brachiterapijos procedūros metu kartais susidaro trombus.

Atliekant beta brachiterapijos procedūras Angiox reikia vartoti atsargiai.

Pagalbinė medžiaga

Viename Angiox flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie bivalirudino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui arba postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Angiox nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti bivalirudinu.

Žindymas

Nežinoma, ar bivalirudinas išsiskiria į motinos pieną. Angiox vartoti žindančioms motinoms būtina atsargiai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Angiox gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

- Dažniausiai pasitaikančios sunkios ir mirtinos nepageidaujamos reakcijos yra didelis kraujavimas (kraujavimas iš vartojimo ir nevartojimo vietos, įskaitant intrakranijinį kraujavimą) ir padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksinį šoką. Apie vainikinių arterijų trombozę, vainikinių kraujagyslių stento trombozę su miokardo infarktu, bei kateterio trombozę, buvo pranešta retai. Vaistinio preparato vartojimo klaidos gali būti mirtinos trombozės priežastimi.
- Pacientams, vartojantiems varfariną, TNS yra didinimas skiriant bivalirudiną.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos bivalirudino reakcijos, pasireiškusios HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 tyrimų metu ir po vaisto išleidimo į rinką, išvardytos pagal organų sistemų klases 1 lentelėje.

1 lentelė. Nepageidaujamos bivalirudino reakcijos, pasireiškusios HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki ≤1/100)	Reti (nuo ≥1/10 000 iki ≤1/1 000)	Labai reti (<1/10 000)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Trombocitopenija, anemija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksinę reakciją ir šoką, taip pat ir mirtinus atvejus		
Nervų sistemos sutrikimai			Galvos skausmas	Intrakranijinis kraujavimas	
Akių sutrikimai				Kraujavimas akyje	
Ausų ir labirintų sutrikimai				Kraujavimas iš ausies	
Širdies sutrikimai				Širdies tamponada, kraujavimas perikardo ertmėje, miokardo infarktas, širdies vainikinių arterijų trombozė, bradikardija, skilvelinė tachikardija, krūtinės angina, krūtinės skausmas	
Kraujagyslių sutrikimai	Mažas kraujavimas bet kurioje vietoje	Didelis kraujavimas bet kurioje vietoje, įskaitant mirtinus atvejus	Kraujavimas, hipotenzija	Vainikinių kraujagyslių stento trombozė, įskaitant mirtinus atvejus ^c , trombozė, įskaitant mirtinus atvejus, arterinė-veninė fistulė, kateterio trombozė, kraujagyslės pseudoaneurizma	Audinių vietinio suspaudimo sindromas ^{a, b}

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki ≤1/100)	Reti (nuo ≥1/10 000 iki ≤1/1 000)	Labai reti (<1/10 000)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Epistaksė, hemoptizė, ryklės kraujavimas	Kraujavimas iš plaučių, dusulys ^a	
Virškinimo trakto sutrikimai			Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant hematemę, meleną, kraujavimą iš stemplės ir kraujavimą iš išeinamosios angos) retroperitoninis kraujavimas, kraujavimas iš dantenų, pykinimas	Peritoninis kraujavimas, retroperitoninė hematoma, vėmimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Ekchimozė		Bėrimas, dilgėlinė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Nugaros skausmas, kirkšnies skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Hematurija		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Dūrio vietos kraujavimas, kraujagyslių dūrio vietos hematoma ≥ 5 cm, kraujagyslių dūrio vietos hematoma < 5 cm		Injekcijos vietos reakcijos (nemalonus pojūtis injekcijos vietoje, injekcijos vietos skausmas, dūrio vietos reakcijos)	
Tyrimai				Padidėjęs TNS ^d	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				Sužalojimas dėl reperfuzijos (lėtas kraujo tekėjimas arba jo nebuvimas), kontūzija	

a. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

b. Audinių vietinio suspaudimo sindromas buvo užfiksuotas po vaistinio preparato pateikimo į rinką kaip dilbio hematomos komplikacija po bivalirudino suleidimo per stipinę arteriją.

c. Daugiau informacijos apie stento trombozę pateikta 4.8 skyriuje „HORIZONS tyrimas (STEMI patyrusiems pacientams, kuriems atliekama pradinė PCI)“. Ūminės stento trombozės stebėjimo nurodymai pateikiami 4.4 skyriuje.

d. 4.4 skyriuje aprašytos TNS stebėjimo atsargumo priemonės, kai bivalirudinas skiriamas kartu su varfarinu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Visų klinikinių tyrimų metu duomenys apie kraujavimą rinkti atskirai nuo duomenų apie kitokias nepageidaujamas reakcijas. Jie apibendrinti 6 lentelėje kartu su kiekvienam tyrime naudotais kraujavimo apibūdinimais.

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

Trombocitai, kraujavimas ir krešėjimas

HORIZONS tyrimo metu užfiksuotas dažnas didelis ir nedidelis kraujavimas ($\geq 1/100$ ir $< 1/10$). Ir didelis, ir mažas kraujavimas ligoniams, gydytiems vien bivalirudinu, prasidėjo reikšmingai rečiau, nei pacientams, gydytiems heparinu kartu su GP IIb/IIIa inhibitoriumi. Didelio kraujavimo dažnis nurodytas 6 lentelėje. Didelis kraujavimas dažniausiai atsiradavo movos dūrio vietoje. Dažniausiai hematoma dūrio vietoje buvo mažesnė kaip 5 cm .

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

ACUITY tyrimas (pacientai, sergantys nestabilią angina (N/A) ar miokardo infarktu be ST segmento pakilimo (NSTEMI))

Šie duomenys gauti atlikus klinikinį bivalirudino tyrimą, kuriame dalyvavo 13 819 pacientų, sergantys ŪVAS (4612 vartojo vien bivalirudino, 4604 vartojo bivalirudino ir GP IIb/IIIa inhibitoriaus, o 4603 buvo gydomi nefrakcionuotu heparinu ar enoksaparinu bei GP IIb/IIIa inhibitoriumi). Nepageidaujamų reakcijų ir bivalirudino ir lyginamojoje heparino grupėje dažniau atsirado moterims bei vyresniems kaip 65 metų pacientams nei vyrams ar jaunesniems pacientams.

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

Trombocitai, kraujavimas ir krešėjimas

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

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

Didelio kraujavimo dažnis nurodytas 6 lentelėje atrinktų gydyti pacientų (ang. ITT) populiacijai ir 7 lentelėje protokolo populiacijai (pacientams, vartojantiems klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties). Ir didelis, ir nedidelis kraujavimas ligoniams, gydytiems vien bivalirudinu, prasidėjo reikšmingai rečiau, nei pacientams, gydytiems heparinu kartu su GP IIb/IIIa inhibitoriumi ar bivalirudinu kartu su GP

IIB/IIIa inhibitoriumi. Panašus kraujavimo dažnumo sumažėjimas pastebėtas ir pacientams, kuriems heparinu paremtas gydymas buvo pakeistas gydymu bivalirudinu (N = 2078).

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

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

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

Toliau pateikti duomenys gauti atliekant bivalirudino klinikinį tyrimą REPLACE-2. Tyrime dalyvavo 6000 pacientų, kuriems buvo atliekama PCI. Pusė pacientų gydyti bivalirudinu. Tiek bivalirudinu, tiek heparinu gydytiems moterims ir vyresniems kaip 65 metų pacientams nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni nei vyrams arba jaunesniems pacientams.

Maždaug 30% pacientų, gydytų bivalirudinu, pasireiškė mažiausiai vienas nepageidaujamas reiškinys, 3% – nepageidaujama reakcija. Pagal organų klases suskirstytos nepageidaujamos reakcijos į bivalirudiną išvardytos 1 lentelėje.

Trombocitai, kraujavimas ir krešėjimas

REPLACE-2 tyrimo metu informacija apie kraujavimą buvo surinkta atskirai nuo informacijos apie nepageidaujamus reiškinius. 6 lentelėje nurodyti atrinktų ir gydytų pacientų didelio kraujavimo dažniai.

Laikoma, kad kraujavimas buvo didelis, jei buvo intrakranijinis ar retroperitoninis, reikėjo perpilti bent du kraujo arba eritrocitų masės tūrio vienetų arba jei hemoglobino sumažėjo daugiau kaip 3 g/dl arba kai hemoglobino sumažėjo daugiau kaip 4 g/dl (arba 12% nuo hematokrito rodmenų), o kraujavimo vietos nenustatyta. Bet koks kraujavimas, neatitinkantis didelio kraujavimo kriterijų, buvo apibūdinamas kaip nedidelis kraujavimas. Nedidelis kraujavimas buvo labai dažnas ($\geq 1/10$), didelis kraujavimas – dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

Ūminiai širdies sutrikimai

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

Šie duomenys gauti atlikus klinikinį STEMI patyrusių pacientų, kuriems atliekama pradinė PCI, bivalirudino tyrimą; 1800 pacientų vartojo vien bivalirudino, 1802 vartojo bivalirudino ir GP IIB/IIIa inhibitoriaus. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažniau atsirado grupėje, vartojusioje hepariną ir GP IIB/IIIa, negu grupėje, gydytoje vien bivalirudinu.

55,1% bivalirudino vartojusių pacientų atsirado bent vienas nepageidaujamas reiškinys, o 8,7% ligonių pasireiškė nepageidaujama reakcija. Pagal organų sistemų klases suskirstytos nepageidaujamos reakcijos į bivalirudiną pateiktos 1 lentelėje. Per pirmąsias 24 valandas stento trombozė pasireiškė

5,1% pacientų, vartojusių bivalirudiną, ir 0,3% pacientų, vartojusių UFH ir GP IIb/IIIa inhibitorių ($p=0,0002$). Du atvejai po stento trombozės baigėsi mirtimi (po 1 atvejį kiekvienoje tyrimo atšakoje). Laikotarpyje nuo 24 valandų iki 30 dienų užfiksuotas vienas stento trombozės atvejis. 2% pacientų vartojo bivalirudiną, 1,9% vartojo UFH ir GP IIb/IIIa inhibitorių ($p=0,1553$). Po poūmės stento trombozės užfiksuota 17 mirtimi pasibaigusių atvejų, 3 grupėje, vartojusioje bivalirudiną, ir 14 grupėje, vartojusioje UFH ir GP IIb/IIIa inhibitorių. Laikotarpyje nuo 30 dienų ($p=0,3257$) ir 1-erių metų ($p=0,7754$) statistiškai svarbaus skirtumo tarp stento trombozės atvejų abiejose tyrimo atšakose neužfiksuota.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

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

Bivalirudino prisijungimas prie trombino yra laikinas, todėl veikimas trumpas, kadangi trombinas lėtai jį bei Arg₃-Pro₄ jungtį skaldo, dėl to trombino aktyviosios dalies funkcija atsinaujina. Vadinas, iš pradžių bivalirudinas veikia kaip visiškas nekonkurencinis trombino inhibitorius, bet po tam tikro laiko virsta konkurenciniu inhibitoriumi, įgalinančiu pradžioje nuslopintas trombino molekules sąveikauti su kitais krešėjimo substratais ir jei reikia, sukelti krešėjimą.

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

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

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

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

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

HORIZONS tyrimo kraujavimo sutrikimai ir vertinamosios baigties rezultatai pateikti 6 lentelėje.

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

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

*Pagrindinė p reikšmė. ¹ Didžiosios širdies komplikacijos ar išeminiai reiškiniai (MACE) buvo apibrėžtos kaip bet kuris iš šių įvykių: mirtis, pasikartojęs infarktas, insultas, išeminė gydytos kraujagyslės revaskuliarizacija. ² Stiprus kraujavimas buvo apibrėžtas pagal AUCITY kraujavimo vertinimą.

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

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

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

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

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

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

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

3 ir 4 lentelėse pateikti pagrindiniai ACUITY tyrimo metu po 30 dienų bei 1 metų stebėjimo gauti visos (ITT) populiacijos bei pacientų, kurie vartojo acetilsalicilo rūgšties ir klopidoogrelis kaip buvo numatyta protokole (prieš angiografiją ar PCI), duomenys bei jų analizė.

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

	Visa populiacija (ITT)				
	A grupė UFH/enoks +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=4603) %	B grupė bival +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=4604) %	B – A Rizikos skirt. (95% PI)	C grupė Vien bival (N=4612) %	C – A Rizikos skirt. (95% PI)
30 dienų					
Kombinuota vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Mirtis	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
MI	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Neplanuota revask.	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 metai					
Kombinuota vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Mirtis	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
MI	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Neplanuota revask.	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

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

	Pacientai, kurie vartojo acetilsalicilo rūgšties ir klopido grelio kaip numatyta protokole				
	A grupė UFH/enoks +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=2842) %	B grupė bival +GP IIb/IIIa inhibitorius (N=2924) %	B – A Rizikos skirt. (95% PI)	C grupė Vien bival (N=2911) %	C – A Rizikos skirt. (95% PI)
30 dienų					
Kombinuota vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Mirtis	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
MI	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Neplanuota revask.	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 metai					
Kombinuota vertinamoji baigtis – išeminiai sutrikimai	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Mirtis	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Neplanuota revask.	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopido grelio vartota prieš angiografiją ar PCI

Pagal ACUITY ir TIMI vertinimą iki 30 dienos pasireiškę kraujavimo sutrikimai visai atrinktų gydyti pacientų (ITT) populiacijai, pateikti 6 lentelėje. Pagal ACUITY ir TIMI vertinimą iki 30 dienos pasireiškę kraujavimo sutrikimai pagal protokolą gydytų pacientų populiacijoje, pateikti 7 lentelėje. Bivaldurino pranašumas prieš UFH/enoksipariną su GP IIb/IIIa inhibitorių lyginant kraujavimo sutrikimus buvo užfiksuotas tik pacientams, kurie vartojo tik bivalirudiną.

REPLACE-2 tyrimas (pacientams su PCI)

Daugiau kaip 6 000 ligonių, atrinktų atsitiktinių imčių dvigubai koduotu metodu, buvo atliekama PCI (REPLACE-2). 30 dienų tyrimo baigties rezultatai, nusakomi 3 ar 4 vertinimo kriterijais, pateikti 5 lentelėje. REPLACE-2 kraujavimo sutrikimai ir vertinamosios baigties rezultatai pateikti 6 lentelėje.

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

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

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

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

	Bivalirudinas (%)			Bival irudinas+ GP IIb/IIIa inhibitorius (%)	UFH/Enoksiparinas ¹ + GP IIb/IIIa inhibitorius (%)		
	REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE- 2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 3008	N = 4603	N = 1802
Stiprus kraujavimas, kaip numatyta protokole	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI Stiprus kraujavimas (ne CABG)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoksiparinas palyginimui buvo naudojamas tik ACUITY tyrime.

7 lentelė. ACUITY tyrimas: kraujavimo sutrikimai, pasireiškę iki 30 dienos pacientams, kurie vartojo acetilsalicilo rūgšties ir klopido grelio kaip numatyta protokole*

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

* klopido grelio vartota prieš angiografiją ar PCI

Kraujavimo apibūdinimai

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

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

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

Vaikų populiacija

TMC-BIV-07-01 tyrimo metu farmakodinaminis atsakas, vertinamas pagal ACT, buvo toks pat kaip suaugusiųjų tyrimų metu. Didėjant bivalirudino koncentracijai, ACT didėjo visiems pacientams – tiek naujagimiams, tiek vyresniems vaikams bei suaugusiesiems. ACT ir koncentracijos santykio duomenys rodo, kad suaugusiesiems atsakas mažiau priklauso nuo koncentracijos nei vyresniems vaikams (nuo 6 metų iki < 16 metų) ir jaunesniems vaikams (nuo 2 metų iki < 6 metų), taip pat vyresniems vaikams nei kūdikiams (nuo 31 dienos iki < 24 mėnesių) ir naujagimiams (nuo gimimo iki 30 dienų). Farmakodinamikos modeliai parodė, kad šį poveikį lemia didesnis pradinis ACT naujagimiams ir kūdikiams nei vyresniems vaikams. Tačiau didžiausios ACT vertės visoms grupėms (suaugusiesiems ir visoms vaikų grupėms) sutampa panašiam lygyje, ties 400 sekundžių ACT. Klinikinį ACT taikymą naujagimiams ir vaikams reikia atsargiai apsvaistyti, atsižvelgiant į jų individualiam vystymuisi būdingą hematologinę būklę.

Tyrimo metu nustatyti trombozės (9 iš 110, 8,2 %) ir reikšmingo kraujavimo reiškiniai (2 iš 110, 1,8 %). Kiti dažnai nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo sulėtėjęs pulsas apatinėse galūnėse, kraujavimas kateterio vietoje, nenormalus pulsas ir pykinimas (atitinkamai 8,2 %, 7,3 %, 6,4 % ir 5,5 %). Penkiems pacientams po pradinio įvertinimo nustatytas mažiausias < 150 000 ląstelių/mm³ trombocitų kiekis, rodantis ≥ 50 % trombocitų kiekio sumažėjimą nuo pradinio įvertinimo. Visi 5 reiškiniai buvo susiję su papildomomis širdies procedūromis, kurių metu buvo taikomas antikoaguliacinis gydymas heparinu (n = 3), arba su infekcijomis (n = 2). Populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos analizė ir ekspozicijos bei nepageidaujamų reiškinų vertinimo modelis, paremtas šio tyrimo duomenimis, parodė, kad pacientams vaikams suaugusiųjų dozės

vartojimas, esant panašiai koncentracijai plazmoje kaip suaugusiesiems, buvo susijęs su mažesniu trombozės reiškinių skaičiumi, įtakos kraujavimo reiškinių dažniui nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

Suleisto į veną bivalirudino biologinis pasisavinimas yra staigus ir visiškas.

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Kepenų funkcijos nepakankamumas

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

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Sisteminio bivalirudino klirensas mažėjimas priklauso nuo glomerulų filtracijos greičio (GFG).

Ligonų, kurių inkstų funkcija normali ir kurių jos sutrikimas yra nesunkus, bivalirudino klirensas yra panašus. Jei inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus, klirensas sumažėja apie 20 %, dializuojamiems ligoniams – 80 % (8 lentelė).

8 lentelė. Ligonų, kurių inkstų funkcija normali arba sutrikusi, farmakokinetiniai duomenys

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

Pagyvenę žmonės

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

Lytis

Bivalirudino farmakokinetikai žmogaus lytis įtakos nedaro.

Vaikų populiacija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 110 pacientų vaikų (naujagimių, kūdikių ir vaikų iki < 16 metų), kuriems buvo taikomos perkutaninės intravaskulinės procedūros, buvo vertinami bivalirudino saugumo, farmakokinetikos ir farmakodinaminiai duomenys [TMC-BIV-07-01]. Buvo tirama patvirtinta suaugusiesiems pagal svorį skiriama intraveninė smūginė 0,75 mg/kg dozė, po jos atliekant 1,75 mg/kg/val. infuziją, ir farmakokinetinė / farmakodinaminė analizė parodė, kad atsakas buvo panašus į suaugusiųjų, nors pagal svorį normalizuotas bivalirudino klirensas (ml/min/kg) naujagimiams buvo didesnis nei vyresniems vaikams ir mažėjo didėjant amžiui.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo arba toksinio poveikio reprodukcijai iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparato vartojant kartotinai arba nepertraukiamai (nuo 1 dienos iki 4 savaičių, kai gyvūno organizmą veikė vaisto koncentracija, netgi 10 kartų didesnė už gydomąją pusiausvyrinę koncentraciją) pasireiškė tik sustiprėjęs farmakologinis poveikis. Lyginant vienkartinės ir kartotinių dozių sukeltą poveikį, nustatyta, kad toksinis poveikis pirmiausia susijęs su vartojimo trukme. Ir pirminis, ir antrinis nepageidaujamas poveikis, atsiradęs dėl labai didelio farmakologinio aktyvumo, buvo trumpalaikis. Jei medikamento ekspozicija trumpa, panaši kaip vartojant kliniškai, nepageidaujamo poveikio, kuris galėtų atsirasti dėl ilgo fiziologinio streso, kaip reakcijos į nehomeostazinę krešėjimo būklę, nepastebėta net vartojant daug didesnes dozes.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis

Natrio hidroksidas 2% (pH koreguoti).

6.2 Nesuderinamumas

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

Toliau išvardyti šeši vaistiniai preparatai, vartojami tam tikromis dozėmis (koncentracijomis), yra nesuderinami su bivalirudinu. 9 lentelėje pateiktos žinomos šių preparatų koncentracijos, kurios yra suderinamos arba nesuderinamos su bivalirudinu. Vaistiniai preparatai, nesuderinami su bivalirudinu didesnėmis dozėmis, yra šie: dobutamino hidrochloridas, famotidinas, haloperidolio laktatas, labetalolio hidrochloridas, lorazepamas ir prometazino hidrochloridas HC1.

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

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

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Paruošto tirpalo cheminis ir fizikinis stabilumas 2–8 °C temperatūroje išlieka 24 valandas. Laikyti šaldytuve (2–8 °C). Negalima užšaldyti.

Praskiesto tirpalo cheminis ir fizikinis stabilumas 25 °C temperatūroje išlieka 24 valandas. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Pakuotėje yra 10 Angiox flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo instrukcija

Angiox tirpalą ruošiant ir vartojant, būtina laikytis aseptikos taisyklių.

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

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

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/289/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. rugsėjo 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. birželio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Tam kad būtų užtikrintas teisingas Angiox vartojimas ir kad būtų išvengta gydymo vaistais klaidų, registruotojas turi užtikrinti, kad visi vaistą skiriantys gydytojai, kurie gali skirti naudoti Angiox, mokėsi vaistą dozuoti ir administruoti. Mokomoji medžiaga apima skaidrių prezentaciją, dozavimo korteles, kaip aprašyta RVP rizikos mažinimo priemonėse, ir SmPC kopiją. Mokomoji medžiaga bus naudojama visose šalyse narėse tiek pirminiam mokymui, tiek pakartotiniam mokymui, jeigu bus gauta pranešimų apie dozavimą tik smūgine doze (ang. *bolus*), be vėlesnės infuzijos.

Skaidrėse bus pateikta tokia pagrindinė informacija:

Patvirtinta dozė pacientams, kuriems atliekama poodinė koronarinė intervencija (PKI). Pripažinti ir patvirtinti Angiox dozavimo režimai yra intraveninė (IV) smūginės dozės (ang. *Bolus*) injekcija 0,75 mg/kg kūno svorio, po kurios iškart seka intraveninė infuzija 1,75 mg/kg/val., trunkanti ne trumpiau nei PKI.

- Angiox turi būti skiriamas kaip bolus injekcija, iškart sekant intraveninei infuzijai, net jeigu suplanuota trumpa PKI procedūra. Nenaudokite neskiesto.
- Pacientams, kuriems atliekama PKI, bivalirudinas TURI būti duodamas anksčiau nei intraveninė smūginė dozė, po kurio iš karto seka infuzija. Šis dozavimo režimas privalomi norint pasiekti ir išlaikyti koncentraciją plazmoje, būtiną efektyviai apsaugai nuo išemijos atliekant PKI. Kadangi bivalirudino pusinės eliminacijos laikas yra trumpas (25 min.), neatlikus

infuzijos, po Angiox bolus injekcijos, per kelias minutes pasikeis koncentracija plazmoje, kuri bus žemesnė už reikalaujamą lygį .

- ImproveR registre dozavimas bolusu (be vėlesnės infuzijos) buvo stebimas ES klinikinėje praktikoje. Šis dozavimo būdas buvo susijęs su ligoninėje padažnėjusiais išeminiais reiškiniiais (MACE). ANGIOX dozavimas bolusu be vėlesnės infuzijos saugumas ir veiksmingumas nebuvo įvertintas ir nerekomenduojamas, net jei planuojama trumpa PKI procedūra.
- Angiox draudžiama vartoti pacientams sergantiems sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 30 ml/min.) ir dializuojamiems pacientams.
- Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (GFG 30–59 ml/min.) infuzijos greitis turi būti sumažintas iki 1,4 mg/kg/val. Boluso dozė išlieka 0,75 mg/kg (arba 0,5 mg/kg pacientams, kurie pereina prie PKI, gavę bivalirudino prieš kateterizaciją (UA/NSTEMI)).

Dozavimo kortelėse bus pateikta tokia pagrindinė informacija:

- Angiox turi būti skiriamas kaip boluso injekcija, po kurios iškart seka intraveninė infuzija, net jeigu suplanuota trumpa PKI procedūra.
- Nenaudokite bivalirudino pirmiausia jo nepraskiedę.
- Lentelėje pateikta dozavimo informacija atsižvelgiant į paciento kūno svorį.
- Angiox draudžiama vartoti pacientams sergantiems sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 30 ml/min.) ir dializuojamiems pacientams.
- Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (GFG 30–59 ml/min.) infuzijos greitis turi būti sumažintas iki 1,4 mg/kg/val. Boluso dozė išlieka 0,75 mg/kg (arba 0,5 mg/kg pacientams, kurie pereina prie PKI, gavę bivalirudino prieš kateterizaciją (UA/NSTEMI))
- Trumpa informacija apie paruošimo ir dozavimo instrukcijas.

Prieš pradėdamas platinti, registruotojas turi susitarti dėl dozavimo kortelės ir komunikacijos plano su kompetentinga nacionaline institucija kiekvienoje valstybėje narėje.

Angiox dozavimo kortelės naudojimas rekomenduojamas kaip trumpos rekomendacijos. Sveikatos priežiūros specialistams išsamios dozavimo informacijos rekomenduojama ieškoti Angiox preparato charakteristikų santraukoje.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ (10 FLAKONŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Angiox 250 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui
Bivalirudinas

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

1 flakone yra 250 mg bivalirudino.
1 ml paruošto tirpalo yra 50 mg bivalirudino.
1 ml praskiesto tirpalo yra 5 mg bivalirudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, 2 % natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

Milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

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

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

Nesuvartotą tirpalą reikia sunaikinti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/289/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (ISDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS

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

Angiox 250 mg milteliai koncentratui
bivalirudinas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 mg

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Angiox 250 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui Bivalirudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. KAS YRA ANGIOX IR KAM JIS VARTOJAMAS

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

Angiox vartojamas:

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

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ANGIOX

Angiox vartoti negalima

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

Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Angiox.

- jeigu prasideda kraujavimas (jei taip atsitiktų, gydymą Angiox reikės nutraukti). Gydymo laikotarpiu gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda kraujavimo požymių,

- jei anksčiau gydėtės vaistais, panašiais į Angiox (pvz., lepirudiną),
- prieš pradėdamas injekciją arba infuziją, gydytojas paaiškins, kokie yra alerginės reakcijos požymiai. Tokia reakcija ištinka nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių),
- jeigu Jums taikomas spindulinis širdį krauju aprūpinančių kraujagyslių gydymas (toks gydymas vadinamas beta arba gama brachiterapija).

Po gydymo Angiox nuo širdies funkcijos sutrikimo, ligoninėje privalote pasilikti mažiausiai 24 valandas ir būti stebimas ar neatsiranda simptomų ar požymių, primenančių Jus ištikusio širdies funkcijos sutrikimo, dėl kurio buvote paguldytas į ligoninę, simptomus ir požymius.

Vaikams ir paaugliams

- jeigu Jūs esate vaikas (jaunesnis kaip 18 metų) šis vaistas Jums netinka.

Kiti vaistai ir Angiox

Pasakykite gydytojui, jeigu:

- vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri;
- vartojate kraują skystinančių vaistų arba vaistų, neleidžiančių susidaryti kraujo krešuliams (antikoagulantų ar antitrombozinių vaistų, pvz., varfariną, dabigatraną, apiksabaną, rivaroksabaną, acetilsalicilo rūgštį, klopidoogrelį, prasugrelį, tikagrelorą).

Šie vaistai, vartojami kartu su Angiox, gali didinti šalutinio poveikio, pvz., kraujavimo, pavojų. Angiox gali paveikti varfarino kiekio kraujyje mėginio rezultatus (TNS mėginys).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Žinoma, kad šio vaisto poveikis būna trumpas. Angiox pacientams skiriamas tik ligoninėje, todėl poveikis vairavimui ar mechanizmų valdymui netikėtinas.

Angiox sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. KAIP VARTOTI ANGIOX

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

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

Dozavimas

Pacientams, kuriems yra ūminis vainikinis sindromas (ŪVS) ir kurie yra gydomi vaistais, rekomenduojama **pradinė dozė** yra:

- 0,1 mg/kg kūno svorio (tokia dozė iš karto sušvirkščiama į veną), po to infuzuojama į veną (lašinama) 0,25 mg/kg kūno svorio per valandą daugiausia 72 valandas. Jei po to reikės atlikti perkutaninę vainikinių kraujagyslių procedūrą (PCI), dozė bus didinama ir:
- iš karto sušvirkščiama į veną 0,5 mg/kg kūno svorio, po to infuzuojama į veną 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą tol, kol trunka PCI.
- Tokį gydymą (PCI) baigus, vėl gali būti infuzuojama **0,25 mg/kg** kūno svorio per valandą dozė dar 4–12 valandų.

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

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

- **0,75 mg/kg** kūno svorio (tokia dozė sušvirkščiama į veną), po to iš karto infuzuojama (lašinama) į veną **1,75 mg/kg** kūno svorio per valandą dozė ne trumpiau nei vyksta PCI. Šios dozės infuzija į veną gali trukti daugiausia 4 valandas po PCI, o pacientams, kurie serga STEMI (sunkia širdies priepuolio forma), šios dozės infuzija turi būti tęsiama iki 4 valandų. Po šios infuzijos gali būti infuzuojama mažesnė 0,25 mg/kg kūno svorio per valandą dozė dar 4–12 valandų.

Jei yra inkstų sutrikimas, Angiox dozė gali būti sumažinta.

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi, dozė gali būti sumažinta.

Gydymo trukmę nustatys gydytojas.

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

Ką daryti pavartojus per didelę Angiox dozė?

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

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

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jei atsiranda bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis, galintis būti sunkus:

- **jei esate ligoninėje, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui;**
- **jei jau palikote ligoninę, tiesiogiai kreipkitės į savo gydytoją arba nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.**

Dažniausias (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) sunkus šalutinis poveikis gydant Angiox, yra didelis kraujavimas, galintis atsirasti bet kur kūno viduje (pvz., skrandyje, virškinimo sistemoje (įskaitant vėmimą krauju ar kraujavimą tuštinantis), pilve, plaučiuose, kirkšnyje, šlapimo pūslėje, širdyje, akyje, ausyje, nosyje ar smegenyse). **Retai** tai gali sukelti insultą ar mirtį. Kirkšnies ar rankos tinimas ar skausmas, nugaros skausmas, kraujosruvos, galvos skausmas, kosėjimas krauju, rausvas arba raudonas šlapimas, prakaitavimas, alpimas, pykinimas ar svaigulys dėl žemo kraujospūdžio gali

būti vidinio kraujavimo požymiai. Kraujavimo tikimybė didesnė, kai Angiox vartojate kartu su kitais antikoagulantais ar vaistais, neleidžiančiais susidaryti kraujo krešuliams (žr. 2 sk. poskyrį „Kitų vaistų vartojimas“).

- Kraujavimas ir kraujosruvos atsiradimas dūrio vietoje (po PCI) gali būti skausmingas. Retais atvejais gali prireikti kirkšnies kraujagyslės operacijos (fistulė, pseudoaneurizma) (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių). Nedažnai (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) sumažėja trombocitų skaičius, dėl ko gali pasunkėti kraujavimas. Dantenų kraujavimas (nedažnai, gali pasitaikyti 1 iš 100 žmonių) dažniausiai būna nesunkus.
- Alerginės reakcijos yra nedažnos (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) ir dažniausiai nesunkios, tačiau esant tam tikroms aplinkybėms gali būti sunkios ar retais atvejais dėl žemo kraujospūdžio (šoko) net baigtis mirtimi. Alerginė reakcija iš pradžių gali pasireikšti nuo kelių simptomų, tokių kaip niežulys, odos paraudimas, išbėrimas ar nedideli patinimai ant odos. Kai kada reakcija gali būti sunkesnė, įskaitant gerklės perštėjimą, gerklės veržimo pojūtį, akių, veido, liežuvio ar lūpų ištinimą, švilpesį įkvepiant (stridorą), sunkumą kvėpuoti ar iškvėpti (švokštimą).
- Trombozė (kraujo krešulys) yra nedažnas šalutinis poveikis (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių), kuris gali sukelti sunkių ar mirtinų komplikacijų, pvz., širdies priepuolį. Gali ištikti vainikinių arterijų trombozė (kraujo krešulys širdies arterijose arba stente, kuris pasireiškia širdies priepuolio požymiais ir gali būti mirtinas), ir (arba) kateterio trombozė; abi šios trombozės rūšys pasitaiko retai (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).

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

- **jei esate ligoninėje, pasakykite gydytojui arba slaugytojui;**
- **jei jau palikote ligoninę, pirmiausia kreipkitės į savo gydytoją. Jei negalite susisiekti su savo gydytoju, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasitaikyti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nesunkus kraujavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažakraujystė (sumažėjęs kraujo kūnelių kiekis);
- hematoma (kraujosruva).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- pykinimas (šleikštulys) ir (arba) vėmimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasitaikyti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- padidėjęs TNS (varfarino kiekio kraujyje mėginio rezultatai) (žr. 2 sk. poskyrį „Kiti vaistai ir Angiox“);
- krūtinės angina arba krūtinės skausmas;
- lėtas širdies plakimas;
- greitas širdies plakimas;
- dusulys;
- reperfuzinis pažeidimas (lėta arba nutrūkusi tėkmė): sutrikusi tėkmė širdies arterijose, po jų atvėrimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. KAIP LAIKYTI ANGIOX

Angiox yra tik ligoninėse vartojamas vaistas, todėl už jo laikymą atsako sveikatos priežiūros specialistai.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

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

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

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

6. PAKUOTĖS TURINYS IR KITA INFORMACIJA

Angiox sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bivalirudinas.
- Viename flakone yra 250 mg bivalirudino.
- Miltelius ištirpinus (pridėjus 5 ml injekcinio vandens į buteliuką, kad ištirtų milteliai), 1 ml būna 50 mg bivalirudino.
- Praskiedus (įmaišius 5 ml paruošto tirpalo į gliukozės tirpalo arba natrio chlorido tirpalo infuzijos maišelį [bendras tūris - 50 ml]), 1 ml būna 5 mg bivalirudino.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis ir 2% natrio hidroksidas (pH sureguliuoti).

Angiox išvaizda ir kiekis pakuotėje

Angiox yra milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Angiox yra balti arba balkšvi milteliai stikliniame flakone.

Dėžutėje yra 10 Angiox flakonų.

Registruotojas ir gamintojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: 00800 1103246
или +359(0) 24916041
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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +352 80028211
ou/oder +352 852140678
Email/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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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
Tālr. +371 80004842
vai ++371 67859709
E-pasts: 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) 18883602
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Norėdami gauti išsamią informaciją, sveikatos priežiūros specialistai turėtų žiūrėti preparato charakteristikų santrauką.

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

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

Kartu su Angiox būtina skirti acetilsalicilo rūgšties bei klopidogrelio.

Ruošimo instrukcija

Angiox tirpalą ruošiant ir vartojant, būtina laikytis aseptikos taisyklių.

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

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

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Nesuderinamumas

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

Toliau išvardyti šeši vaistiniai preparatai, vartojami tam tikromis dozėmis (koncentracijomis), yra nesuderinami su bivalirudinu. 6.2 skyriuje pateikiami šių derinių suderinamų ir nesuderinamų koncentracijų santrauką. Vaistiniai preparatai, nesuderinami su bivalirudinu didesnėmis dozėmis, yra šie: dobutamino hidrochloridas, famotidinas, haloperidolio laktatas, labetolio hidrochloridas, lorazepamas ir prometazino hidrochloridas HCl.

Kontraindikacijos

Angiox negalima vartoti, jei yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba hirudinams;
- hemostazės ir (arba) negrįžtamas kraujo krešėjimo sutrikimas, todėl ligoniui prasidėjo kraujavimas arba yra padidėjęs jo pavojus;
- sunki vaistų poveikiui atspari hipertenzija;

- poūmis bakterinis endokarditas;
- sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min.) arba ligonis yra dializuojamas. (žr. PCS 4.3 skyrių).

Dozavimas

Pacientai, kuriems atliekama PCI, įskaitant pacientus, sergančius miokardo infarktu su ST segmento pakilimu (ang. STEMI), kuriems atliekama pirminė PCI

Pacientams, kuriems atliekama PCI, rekomenduojama procedūros pradžioje iš karto į veną sušvirkšti 0,75 mg/kg kūno svorio bivalirudino dozę, tuoj po to ne trumpiau kaip visos procedūros metu medikamento infuzuoti į veną 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą. Po PCI 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą infuziją galima tęsti iki 4 val., o jei yra klinikinė būtinybė, dar 4–12 val. galima toliau infuzuoti mažesnę, t. y. 0,25 mg/kg kūno svorio/val., dozę. Pacientams, sergantiems STEMI, po PCI 1,75 mg/kg kūno svorio per valandą infuziją galima tęsti iki 4 val., o jei yra klinikinė būtinybė, dar 4–12 val. galima toliau infuzuoti mažesnę, t. y. 0,25 mg/kg kūno svorio/val., dozę (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems yra ūminis vainikinis sindromas (ŪVS), rekomenduojama pradinė bivalirudino dozė yra 0,1 mg/kg kūno svorio. Tokia dozė iš karto sušvirkščiamą į veną. Vėliau infuzuojama 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozė. Jei pacientui buvo atliekamos medicininės procedūros, galima tęsti 0,25 mg/kg kūno svorio/val. dozės infuziją ne ilgiau kaip 72 valandas.

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

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

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

Siekiant užtikrinti tinkamą bivalirudino vartojimą, visiškai ištirpintą ir praskiestą preparatą prieš vartojimą reikia gerai sumaišyti (žr. 6.6 skyrių). Smūginę dozę reikia greitai sušvirkšti į veną, kad visa smūginė dozė patektų į paciento kraujotaką prieš procedūrą.

Siekiant užtikrinti nuolatinę intraveninę infuziją sušvirkštus smūginę dozę, prieš ją suleidžiant bivalirudinu reikia užpildyti lašinę sistemą.

Pradinę infuzijos dozę reikia sulašinti iš karto sušvirkštus smūginę dozę, kad ji patektų į paciento kraujotaką prieš procedūrą ir poveikis tęstųsi procedūros metu. Bivalirudino injekcijos saugumas ir veiksmingumas suleidžiant tik smūginę dozę ir nenaudojant infuzijos nebuvo vertintas, todėl taip daryti nerekomenduojama net tuo atveju, jei planuojama trumpa PCI procedūra.

Aktyvinto krešėjimo laiko (ang. *activated clotting time*, ACT) padidėjimas gali būti naudojamas, kaip rodiklis, norint įsitikinti, kad pacientas gavo bivalirudino dozę.

Inkstų funkcijos nepakankamumas

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

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nereikia.

(Pilną dozavimo informaciją rasite PCS 4.2 skyriuje).

Tinkamumo laikas

4 metai

Ištirpinto preparato cheminis ir fizikinis stabilumas 2–8 °C temperatūroje išlieka 24 valandas. Laikyti šaldytuve (2–8 °C). Negalima užšaldyti.

Praskiesto tirpalo cheminis ir fizikinis stabilumas 25 °C temperatūroje išlieka 24 valandas. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.