

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg biwalirudyny.

Po odtworzeniu leku 1 ml roztworu zawiera 50 mg biwalirudyny.

Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg biwalirudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Liofilizowany proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Angiox jest również wskazany u pacjentów dorosłych z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. *unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction* – UA/NSTEMI), u których jest planowane pilne lub wczesne leczenie interwencyjne.

Angiox należy stosować z kwasem acetylosalicylowym i kłopidrogelem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), w tym pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)

Zalecane dawkowanie biwalirudyny u pacjentów przygotowywanych do PCI to 0,75 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym preparat podaje się we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę, przynajmniej przez cały czas trwania zabiegu. Wlew można kontynuować w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę do 4 godzin po zakończeniu PCI i w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę przez kolejnych 4 do 12

godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie. U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wlew w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę należy kontynuować do 4 godzin po zakończeniu PCI i w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę przez kolejnych 4 do 12 godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

Aby zapewnić odpowiednie podawanie biwalirudyny, całkowicie rozpuszczony, odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać (patrz punkt 6.6). Samo podanie produktu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powinno być zdecydowane i szybkie w celu zapewnienia, że całe bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne (bolus) dotrze do pacjenta przed rozpoczęciem procedury.

Linie do wlewów dożylnych należy wypełnić biwalirudyną w celu zapewnienia ciągłości wlewu po wykonaniu bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolusa).

Podaż infuzyjną należy rozpocząć natychmiast po podaniu dawki w bolusie, w celu zapewnienia rozpoczęcia podaży infuzyjnej leku pacjentowi przed zabiegiem i jego nieprzerwanej kontynuacji przez cały okres zabiegu. Bezpieczeństwo i skuteczność podawania dawki biwalirudyny w bolusie bez kolejnej infuzji nie zostało określone i nie jest zalecane, nawet jeśli jest planowany krótki zabieg PCI.

Wzrost czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT - activated clotting time) może być stosowany jako wskaźnik potwierdzający, że pacjent otrzymał biwalirudynę.

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

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

W przypadku gdy obserwuje się niewystarczający wzrost ACT należy rozważyć możliwość wystąpienia błędu dotyczącego podawania leku, na przykład niewystarczające wymieszanie produktu Angiox lub awarie sprzętu do podawania dożylnego.

Koszulkę tętniczną można usunąć po upływie 2 godzin od zakończenia podawania wlewu biwalirudyny; bez konieczności monitorowania układu krzepnięcia.

Stosowanie z innymi lekami przeciwzakrzepowymi

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

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

Angiox może być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa. Dalsze informacje na temat stosowania biwalirudyny z inhibitorami GP IIb/IIIa lub bez nich, patrz punkt 5.1.

Niewydolność nerek

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

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek powinni być starannie monitorowani pod kątem objawów klinicznych krwawienia podczas PCI, w związku ze zmniejszonym u tych pacjentów klirenssem biwalirudyny (patrz punkt 5.2).

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

W przypadku gdy obserwuje się niewystarczający wzrost ACT należy rozważyć możliwość wystąpienia błędu dotyczącego podawania, na przykład niewystarczające wymieszanie produktu Angiox lub awarie sprzętu do podawania dożylnego.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku należy mieć świadomość wysokiego ryzyka krwawienia ze względu na związane z podeszłym wiekiem upośledzenie czynności nerek. W tej grupie wiekowej dawkowanie należy dostosować w oparciu o czynność nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ma obecnie wskazań do stosowania produktu Angiox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i brak zaleceń dotyczących dawkowania. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt Angiox jest przeznaczony do stosowania dożylnego.

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

Odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przez podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Angiox jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którykolwiek ze składników produktu wymienionych w punkcie 6.1, lub na hirudynę
- z czynnym krwawieniem lub zwiększonym ryzykiem krwawienia z powodu zaburzeń hemostazy i (lub) nieodwracalnych zaburzeń krzepnięcia
- u pacjentów z ciężkim, nie dającym się ustabilizować nadciśnieniem tętniczym
- u pacjentów z podostrym bakteryjnym zapaleniem wsierdza
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30$ ml/min) oraz u pacjentów dializowanych

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Angiox nie jest przeznaczony do stosowania domięśniowego. Nie podawać produktu domięśniowo.

Krwotok

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

Nie jest znane antidotum na biwalirudynę, ale jej działanie zanika dość szybko ($T_{1/2}$ wynosi 25 ± 12 minut).

Wydłużony czas wlewu biwalirudyny w zalecanych dawkach po zakończeniu PCI nie był związany ze zwiększoną częstością występowania przypadków krwawienia (patrz punkt 4.2).

Stosowanie z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwzakrzepowymi

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

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

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego były sporadycznie ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) odnotowywane w badaniach klinicznych. W związku z tym, należy poczynić odpowiednie przygotowania na ewentualność ich wystąpienia. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach nadwrażliwości, obejmujących wykwity pokrzywkowe, uogólnioną pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksję. W razie wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi sposobu postępowania w przypadku wstrząsu. Po wprowadzeniu produktu na rynek bardzo rzadko ($\leq 1/10\,000$) zgłaszano przypadki anafilaksji, w tym wstrząsu anafilaktycznego ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8).

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

Ostra zakrzepica w stencie

Ostrą zakrzepicę w stencie obserwowano u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI). Leczenie polegało na ponownej rewaskularyzacji naczynia (ang. *Target Vessel Revascularisation* -TVR) (patrz punkt 4.8 i 5.1). Większość tych przypadków nie prowadziła do zgonu. Zwiększone ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie obserwowano w ciągu pierwszych 4 godzin od zakończenia zabiegu u pacjentów, u których wlew biwalirudyny przerwano po zakończeniu zabiegu lub którym podawano wlew ciągły w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę (patrz punkt 4.2). Pacjent powinien pozostać co najmniej przez dobę w szpitalu posiadającym odpowiednie środki do leczenia powikłań niedokrwienych, a pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

Brachyterapia

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

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

Substancja pomocnicza

Angiox zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Cięża i laktacja

Cięża

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

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Angiox nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

- Najczęstsze poważne i śmiertelne działania niepożądane to duże krwotoki (krwotok w miejscu dostępu i poza miejscem dostępu, w tym krwotok śródczaszkowy) oraz nadwrażliwość, w tym wstrząs anafilaktyczny. Rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy tętnicy wieńcowej, zakrzepicy w stencie naczynia wieńcowego z zawałem mięśnia sercowego oraz zakrzepicy związanej z cewnikiem. Błędy w podawaniu mogą prowadzić do zakrzepicy ze skutkiem śmiertelnym.
- W przypadku pacjentów przyjmujących warfarynę, podawanie biwalirudyny powoduje wzrost wskaźnika INR.

Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane związane z biwalirudyną, zebrane podczas badań HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 oraz po wprowadzeniu produktu na rynek, podzielone według układów i narządów umieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Reakcje niepożądane związane z biwalirudyną; dane zebrane podczas badań HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 oraz po wprowadzeniu produktu na rynek

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (od ≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (od ≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (od ≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Spadek stężenia hemoglobiny	Trombocytopenia, niedokrwistość		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs, w tym również doniesienia o ich śmiertelnym skutku		
Zaburzenia układu nerwowego			Bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy	
Zaburzenia oka				Krwotok do gałki ocznej	
Zaburzenia ucha i błędnika				Krwotok z ucha	
Zaburzenia serca				Tamponada serca, krwotok do worka osierdziowego, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica tętnicy wieńcowej, bradykardia, częstoskurcz komorowy, dławica piersiowa, bóle w klatce piersiowej	
Zaburzenia naczyniowe	Mały krwotok w jakimkolwiek miejscu	Duży krwotok w jakimkolwiek miejscu, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym	Krwiak, niedociśnienie tętnicze	Zakrzepica w stencie naczynia wieńcowego, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym ^c , zakrzepica, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, przetoka tętniczo-żylna, zakrzepica związana z cewnikiem, naczyniowy tętniak rzekomy	Zespół ciasnoty międzypowięziowej ^{a,b}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok z gardła	Krwotok płucny, duszność ^a	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (od ≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (od ≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (od ≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia żołądka i jelit			Krwotok z przewodu pokarmowego, (w tym wymioty krwawe, stolce smoliste, krwotok z przelyku, krwotok z odbytu). Krwotok w przestrzeni pozaotrzewnowej, krwotok z dziąseł, nudności	Krwotok w jamie otrzewnej, krwiak w przestrzeni pozaotrzewnowej, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Krwiak podskórny		Wysypka, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Bóle pleców, bóle pachwiny	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Krwotok w miejscu dostępu, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia ≥ 5cm, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia < 5cm		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia)	
Badania diagnostyczne				Podwyższenie INR ^d	
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych i chirurgicznych				Uszkodzenie reperfuzyjne (brak odpływu lub powolny odpływ), stłuczenie	

a. Reakcje niepożądane na lek zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

b. Zespół ciasnoty międzypowięziowej został zgłoszony po wprowadzeniu produktu do obrotu, jako powikłanie krwiaka przedramienia po podaniu biwalirudyny z dostępu przez tętnicę promieniową.

c. Dalsze szczegóły dotyczące zakrzepicy w stencie podano w punkcie 4.8: Badanie HORIZONS (pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)). Instrukcje dotyczące monitorowania ostrej zakrzepicy w stencie, patrz punkt 4.4.

d. W punkcie 4.4 opisano środki ostrożności dotyczące monitorowania INR podczas jednoczesnego podawania biwalirudyny z warfaryną.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Krwotok

We wszystkich badaniach klinicznych dane dotyczące krwawień zostały zebrane osobno na podstawie niepożądanych reakcji oraz zestawione w tabeli 6 wraz z definicjami krwawienia stosowanymi w poszczególnych badaniach.

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

Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie

W badaniu HORIZONS zarówno duże, jak i małe krwawienia występowały często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Częstość występowania zarówno dużych, jak i małych krwawień była znacząco mniejsza u pacjentów leczonych biwalirudyną w porównaniu do pacjentów leczonych heparyną i inhibitorami GPIIb/IIIa. Częstość występowania dużych krwawień przedstawiono w tabeli 6. Duże krwawienie występowało najczęściej w miejscu nakłucia powłok koszulką tętniczą. Najczęstszym zdarzeniem był krwiak w miejscu wkłucia o średnicy < 5 cm.

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

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

Poniższe dane bazują na badaniu klinicznym z zastosowaniem biwalirudyny u 13 819 pacjentów z ACS; 4612 pacjentów było zakwalifikowanych do stosowania samej biwalirudyny, 4604 do stosowania biwalirudyny i inhibitorów GP IIb/IIIa, a 4603 pacjentów zakwalifikowano do leczenia niefrakcjonowaną heparyną/enoksaparyną z inhibitorami GP IIb/IIIa. Działania niepożądane występowały częściej u kobiet i u pacjentów powyżej 65 roku życia w obu porównywanych grupach stosujących biwalirudynę i heparynę niż u mężczyzn i młodszych pacjentów.

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

Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie

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

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

Częstość występowania dużych krwawień przedstawiono w tabeli 6 dla populacji całkowitej (ITT), a w tabeli 7 dla populacji leczonej zgodnie z protokołem (pacjenci otrzymujący kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy). Duże i małe krwawienia znacząco rzadziej występowały u pacjentów leczonych

tylko biwalirudyną niż u pacjentów leczonych heparyną z inhibitorami GPIIb/IIIa i biwalirudyną z inhibitorami GPIIb/IIIa. Podobne zmniejszenie występowania krwawień obserwowano u pacjentów, u których leczenie heparyną zamieniono na leczenie biwalirudyną (N=2078).

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

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

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

Poniższe dane uzyskano na podstawie wyników badań klinicznych biwalirudyny w grupie 6000 pacjentów poddanych PCI, spośród których połowa otrzymała biwalirudynę (REPLACE-2). Zdarzenia niepożądane obserwowano częściej u kobiet i u pacjentów w wieku powyżej 65 lat – zarówno w grupie otrzymującej biwalirudynę, jak i w grupie porównawczej, w której podawano heparynę – niż w przypadku pacjentów młodszych lub w przypadku mężczyzn.

U około 30% pacjentów otrzymujących biwalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, zaś 3% chorych doświadczyło reakcji niepożądanych. Reakcje niepożądane związane z biwalirudyną sklasyfikowane pod względem układów i narządów, których dotyczy, zostały wymienione w tabeli 1.

Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie

W badaniu REPLACE-2 dane o krwawieniach zostały wydzielone z danych o zdarzeniach niepożądanych. Częstość występowania dużych krwawień w całkowitej populacji badania przedstawiono w tabeli 6.

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

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

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

Ostry incydent wieńcowy

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzenia niepożądanych działań leku

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzenia niepożądanych działań leku. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzone działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zbierania niepożądanych działań leków wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania:

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

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

Wiązanie biwalirudyny z trombiną, a zatem również jej działanie, jest odwracalne, gdyż trombina powoli rozszczepia wiązanie Arg₃-Pro₄ biwalirudyny, w wyniku czego odtwarza aktywne miejsca trombiny. Biwalirudyna początkowo działa jak niekompetycyjny inhibitor trombiny. Z czasem ulega transformacji do inhibitora kompetycyjnego, umożliwiając początkowo zablokowanym cząsteczkom trombiny wchodzenie w interakcje z innymi substratami wykrzepiania i krzepnięcia, jeżeli jest to konieczne.

Wyniki badań *in vitro* wykazują, że biwalirudyna hamuje zarówno trombinę w fazie płynnej (niezwiązaną), jak i związaną ze skrzepem.

Biwalirudyna pozostaje aktywna i nie jest neutralizowana przez produkty reakcji uwalniania płytek.

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Badanie HORIZONS było prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym w dwóch grupach metodą próby ślepej, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność biwalirudyny u pacjentów ze STEMI poddawanych zabiegowi pierwotnej interwencji wieńcowej (pPCI) z implantacją stentu uwalniającego paklitaksel (TAXUS™) lub identycznego stentu, ale z niepowlekanego metalu (Express2™). Do badania randomizowano łącznie 3602 pacjentów, którym podawano albo biwalirudynę (1800 pacjentów) albo niefrakcjonowaną heparynę z inhibitorami GP

I Ib/IIIa (1802). Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, przy czym ponad dwukrotnie więcej pacjentów (około 64%) otrzymało dawkę wysycającą kłopidogrelu 600 mg niż dawkę 300 mg. Około 66% pacjentów było wcześniej leczonych niefrakcjonowaną heparyną.

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

Analizę i wyniki badania HORIZONS po 30 dniach dla populacji całkowitej (ITT) przedstawiono w tabeli 2. Wyniki po roku były zgodne z wynikami po 30 dniach.

Definicje krwawień i wyniki w badaniu HORIZONS przedstawia tabela 6.

Tabela 2. Wyniki badania HORIZONS po 30 dniach (dla populacji całkowitej - ITT)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pierwsza analiza i rezultaty badania ACUITY po 30 dniach i po roku dla populacji całkowitej (ITT) i pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel jak w protokole (przed angiografią lub przed wykonaniem PCI) pokazują tabele 3 i 4.

Tabela 3. Badanie ACUITY. Różnica w ryzyku wystąpienia złożonego punktu końcowego (dotyczącego niedokrwienia) i jego komponentów w dniu 30 i po roku dla populacji całkowitej (ITT)

	Populacja całkowita (ITT)				
	Grupa A Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4603) %	Grupa B biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4604) %	B-A Różnica w ryzyku (95% CI)	Grupa C Tylko biwalirudyna (N=4612) %	C-A Różnica w ryzyku (95% CI)
30 dzień					
Złożony punkt końcowy	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Zgon	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Zawał mięśnia sercowego	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Nieplanowana rewaskularyzacja	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)		0,10 (-0,51, 0,72)
1 rok					
Złożony punkt końcowy	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Zgon	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Zawał mięśnia sercowego	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,22)	7,6	0,83 (-0,22, 1,88)

	Populacja całkowita (ITT)				
	Grupa A Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4603) %	Grupa B biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4604) %	B-A Różnica w ryzyku (95% CI)	Grupa C Tylko biwalirudyna (N=4612) %	C-A Różnica w ryzyku (95% CI)
			0,74)		1,89)
Nieplanowana rewaskularyzacja	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabela 4. Badanie ACUTY. Różnica w ryzyku wystąpienia złożonego punktu końcowego (dotyczącego niedokrwienia) i jego komponentów w dniu 30 i po roku u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy lub kłopidogrel jak w protokole*

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

*kłopidogrel przed angiografią lub przed PCI

Występowanie krwawień zarówno w skali ACUTY, jak i TIMI do dnia 30 dla populacji całkowitej (ITT) przedstawione jest w tabeli 6. Częstość występowania krwawień zarówno w skali ACUTY, jak i TIMI do dnia 30 dla populacji leczonej zgodnie z protokołem (PP) przedstawiona jest w tabeli 7. Wyższość biwalirudyny nad niefrakcjonowaną heparyną/enoksaparyną z inhibitorami GPIIb/IIIa w odniesieniu do krwawień zaobserwowano jedynie w grupie leczonej samą biwalirudyną.

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

Wyniki w dniu 30 uwzględniające złożone poczwórne i złożone potrójne punkty końcowe z randomizowanej, podwójnie ślepej próby przeprowadzonej w populacji ponad 6000 pacjentów poddanych PCI (REPLACE-2) są przedstawione w tabeli 5. Definicje krwawień i wyniki w badaniu REPLACE-2 przedstawia tabela 6.

Tabela 5. Wyniki badania REPLACE-2: punkty końcowe w dniu 30 (populacja przeznaczona do leczenia i populacja leczona zgodnie z protokołem)

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

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

Tabela 6. Częstość występowania krwawień dużych w badaniach klinicznych biwalirudyny w punkcie końcowym po 30 dniach dla populacji całkowitej (ITT)

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

¹w badaniu ACUITY enoksaparynę użyto wyłącznie jako leku porównawczego.

Tabela 7. Badanie ACUITY; przypadki krwawień do dnia 30 dla populacji pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel jak w protokole*

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

*kłopidogrel przed angiografią lub przed PCI

Definicje krwawień

W badaniu REPLACE-2 krwawienie duże definiowano jako jedno z następujących krwawień: wewnątrzczaszkowe, pozaopatrunkowe, utrata krwi prowadząca do przetoczenia co najmniej dwóch jednostek krwi całkowitej lub koncentratu krwinek czerwonych, krwawienie powodujące spadek stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl lub spadek stężenia hemoglobiny o ponad 4 g/dl (lub hematokryt 12%) bez widocznego źródła krwawienia. **W badaniu ACUITY duże krwawienie** definiowano jako jedno z następujących krwawień: wewnątrzczaszkowe, pozaopatrunkowe, śródgałkowe, gdy dostęp do miejsca krwawienia wymaga interwencji radiologicznej lub chirurgicznej, ≥ 5 cm średnica krwiaka w punkcie nakłucia, spadek stężenia hemoglobiny ≥ 4 g/dl bez widocznego źródła krwawienia, spadek stężenia hemoglobiny ≥ 3 g/dl z widocznym miejscem krwawienia, konieczność wykonania powtórnej operacji z powodu krwawienia, zastosowanie transfuzji jakiegokolwiek produktu krwiopochodnego. **W badaniu HORIZONS duże krwawienie** definiowano przy użyciu skali ACUITY. **Duże**

krwawienie w skali TIMI definiowane jako krwawienie wewnątrzczaszkowe lub spadek stężenia hemoglobiny ≥ 5 mg/dl.

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

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

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym TMC-BIV-07-01 odpowiedź farmakodynamiczna mierzona za pomocą czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT – activated clotting time) była spójna z wynikami badań u osób dorosłych. Wartość ACT zwiększała się ze wzrostem stężenia biwalirudyny we wszystkich grupach pacjentów, od noworodków i starszych dzieci po osoby dorosłe. Stosunek wartości ACT do stężenia wskazuje na to, że krzywa zależności między stężeniem a odpowiedzią ma niższy kąt nachylenia u osób dorosłych w porównaniu do starszych dzieci (6 lat do < 16 lat) i młodszych dzieci (2 lata do < 6 lat), a także u starszych dzieci w porównaniu do niemowląt (31 dni do < 24 miesiące) i noworodków (narodziny do 30 dni). Modele farmakodynamiczne wskazują, że wynik ten jest powodowany faktem, że wartość wyjściowa ACT jest wyższa u noworodków i niemowląt niż u starszych dzieci. Jednak maksymalne wartości ACT są podobne we wszystkich grupach (w grupie osób dorosłych i we wszystkich grupach dzieci i młodzieży) i wynoszą około 400 s. W warunkach klinicznych wartości ACT u noworodków i dzieci należy traktować z ostrożnością ze względu na stopień rozwoju ich układu krwiotwórczego.

W badaniu zaobserwowano zdarzenia zakrzepowe (9/110, 8,2%) i duże krwawienia (2/110, 1,8%). Inne często zgłaszane zdarzenia niepożądane to obniżone tętno na stopie, krwotok z miejsca założenia cewnika, zaburzenia tętna oraz nudności (odpowiednio 8,2%, 7,3%, 6,4% i 5,5%). U pięciu pacjentów wystąpił spadek liczby płytek krwi (nadir) $< 150,000$ komórek/ mm^3 w stosunku do wartości wyjściowej, co stanowiło $\geq 50\%$ wartości wyjściowej. We wszystkich 5 przypadkach było to związane z dodatkowymi zabiegami kardiologicznymi z zastosowaniem heparyny jako środka przeciwzakrzepowego ($n=3$) lub z infekcją ($n=2$). Analiza danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych populacji oraz model oceny narażenia i zdarzeń niepożądanych opracowany na podstawie danych z tego badania wskazują, że u dzieci i młodzieży stosowanie dawek zalecanych dla osób dorosłych, przy stężeniach w osoczu podobnych do uzyskiwanych u osób dorosłych, wiązało się z niższym zagrożeniem zdarzeniami zakrzepowymi przy braku wpływu na zdarzenia krwotoczne (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Biodostępność biwalirudyny po podaniu dożylnym jest natychmiastowa i całkowita. Średnie stężenie biwalirudyny w stanie stacjonarnym po wlewie dożylnym o stałej szybkości 2,5 mg/kg masy ciała/godzinę wynosi 12,4 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Można się spodziewać katabolizmu biwalirudyny – jako peptydu – na tworzące ją aminokwasy i dalszego ponownego ich wykorzystania w puli organizmu. Biwalirudyna jest metabolizowana przez proteazy, w tym przez trombinę. Główny metabolit, powstający w wyniku rozszczepiania przez trombinę wiązania Arg₃-Pro₄ w obrębie sekwencji N-terminalnej, jest nieaktywny z powodu utraty powinowactwa do katalitycznego aktywnego miejsca cząsteczki trombiny. Około 20% biwalirudyny jest wydalone w niezmienionej postaci z moczem.

Eliminacja

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

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

Ogólnoustrojowy klirens biwalirudyny zmniejsza się wraz ze spadkiem szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR). Obserwuje się podobny klirens biwalirudyny zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadkach umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek, wartość klirensu biwalirudyny ulega zmniejszeniu o około 20%, zaś u pacjentów dializowanych – o 80% (tabela 8).

Tabela 8. Parametry farmakokinetyczne biwalirudyny u pacjentów z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki biwalirudyny od płci.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa, farmakokinetyczny i farmakodynamiczny biwalirudyny w badaniu TMC-BIV-07-01 badano u 110 dzieci i młodzieży (w wieku od noworodka do < 16 lat) przechodzących przezskórne zabiegi wewnątrznaczyniowe. Podczas badania stosowano zaaprobowaną dla osób dorosłych, dostosowaną do masy ciała dawkę 0,75 mg/kg mc. w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym preparat podawano we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg mc. na godzinę. Analiza farmakokinetyczna/farmakodynamiczna wskazuje, że odpowiedź u dzieci i młodzieży jest podobna do odpowiedzi u osób dorosłych, choć znormalizowany względem masy ciała klirens biwalirudyny (ml/min/kg) był wyższy u noworodków niż u starszych dzieci i zmniejszał się wraz z rosnącym wiekiem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania toksyczne produktu u zwierząt poddawanych wielokrotnej lub stałej ekspozycji na preparat (od 1 dnia do 4 tygodni przy ekspozycji przekraczającej do 10 razy kliniczne stężenie biwalirudyny w osoczu w stanie stacjonarnym) ograniczały się do zbyt intensywnych działań farmakologicznych. Badania porównujące wpływ dawek pojedynczych i wielokrotnych wykazały, że toksyczność produktu wiązała się głównie z czasem ekspozycji na lek. Wszystkie objawy niepożądane, pierwotne i wtórne, wynikające z nadmiernej aktywności farmakologicznej produktu, były odwracalne. Objawy niepożądane, będące wynikiem długotrwałego stresu fizjologicznego w odpowiedzi na niehomeostatyczny stan krzepnięcia, nie występowały po krótkiej ekspozycji na lek w odniesieniu do przypadków jego klinicznych zastosowań nawet w znacznie większych dawkach.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
2% wodorotlenek sodu (dla uzyskania właściwego pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Wymienionych poniżej sześć produktów leczniczych wykazuje niezgodności z biwalirudyną zależne od dawki/stężenia. W tabeli 9 zamieszczono podsumowanie wartości stężeń związków, które wykazują zgodność bądź brak zgodności. Produkty lecznicze wykazujące niezgodność z biwalirudyną w większych stężeniach to: chlorowodorek dobutaminy, famotydyna, mleczan haloperydolu, chlorowodorek labetalolu, lorazepam i chlorowodorek prometazyny.

Tabela 9. Produkty lecznicze wykazujące niezgodności farmaceutyczne z biwalirudyną zależne od dawki/stężenia

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

6.3 Okres ważności

4 lata

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

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

Z punktu widzenia mikrobiologii, produkt powinien być zastosowany natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik produktu ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8°C przy założeniu, że odtworzenie leku i rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Angiox jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób przygotowania

Produkt Angiox należy przygotować i podać zgodnie z zasadami aseptyki.

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

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

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

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/289/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.06.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Aby zapewnić prawidłowe stosowanie produktu Angiox i uniknąć błędów w leczeniu, podmiot odpowiedzialny upewni się, że wszystkim osobom przepisującym, które mają zapisywać/stosować Angiox, zostanie zapewnione szkolenie dotyczące dawkowania i podawania produktu. Materiały edukacyjne obejmują prezentację w postaci zestawu slajdów, karty dawkowania takie, jak opisano w środkach minimalizacji ryzyka w RMP, oraz kopię ChPL. Materiały edukacyjne będą stosowane we wszystkich państwach członkowskich zarówno dla celów przeszkolenia wstępnego, jak i ponownego przeszkolenia w przypadku wystąpienia doniesień o dawkowaniu wyłącznie w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego bez późniejszego wlewu.

Zestaw slajdów będzie zawierał następujące kluczowe informacje:

- Zatwierdzona dawka dla pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI):
Licencjonowane i zatwierdzone dawkowanie Angiox to bezpośrednie wstrzyknięcie dożylnie

- (IV) 0,75 mg/kg masy ciała, bezpośrednio po którym stosuje się wlew dożylny w dawce 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę, przynajmniej na czas trwania PCI.
- Angiox musi być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym, bezpośrednio po którym stosuje się wlew dożylny nawet wtedy, gdy planowana jest krótka procedura PCI. Produktu nie stosować bez rozcieńczenia.
 - U pacjentów przygotowywanych do PCI biwalirudyna MUSI być podawana początkowo w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym stosuje się wlew. Ten tryb dawkowania jest wymagany w celu osiągnięcia i utrzymania stężenia w osoczu wymaganego dla efektywnej ochrony przed niedokrwieniem podczas PCI. Z powodu krótkiego okresu półtrwania biwalirudyny (25 minut) nierozpoczęcie wlewu po bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) Angiox spowoduje zmniejszenie stężenia w osoczu poniżej wymaganego poziomu w ciągu kilku minut.
 - W rejestrze ImproveR obserwowano dawkowanie w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w praktyce klinicznej w UE. Ten wzór dawkowania wiązał się ze zwiększeniem ilości wewnątrzszpitalnych zdarzeń niedokrwiennych (MACE). Bezpieczeństwo i efektywność stosowania bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) bez późniejszej dawki wlewu ANGIOX nie zostało określone i nie jest zalecane, nawet jeśli jest planowany krótki zabieg PCI.
 - Angiox jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego, GFR < 30 ml/min), a także u pacjentów dializowanych.
 - U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego GFR w granicach 30-59 ml/min) powinno się zmniejszyć szybkość wlewu do 1,4 mg/kg masy ciała na godzinę. Dawka do podania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) pozostaje na poziomie 0,75 mg/kg (lub 0,5 mg/kg u pacjentów przygotowywanych do PCI po otrzymaniu biwalirudyny w pracowni cewnikowania (UA/NSTEMI)).

Karty dawkowania będą zawierały następujące kluczowe informacje:

- Angiox musi być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym, bezpośrednio po którym stosuje się wlew dożylny nawet wtedy, gdy planowana jest krótka procedura PCI.
- Nie stosować biwalirudyny bez jej wcześniejszego rozcieńczenia.
- Informacje dotyczące dawkowania według masy ciała pacjenta w postaci tabelarycznej.
- Angiox jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego, GFR < 30 ml/min), a także u pacjentów dializowanych.
- U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego GFR w granicach 30-59 ml/min) powinno się zmniejszyć szybkość wlewu do 1,4 mg/kg masy ciała na godzinę. Dawka do podania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) pozostaje na poziomie 0,75 mg/kg lub 0,5 mg/kg u pacjentów przygotowywanych do PCI po otrzymaniu biwalirudyny w pracowni cewnikowania (UA/NSTEMI).
- Skrótowe informacje dotyczące przygotowania i instrukcje podawania produktu.

Podmiot odpowiedzialny uzgodni kartę dawkowania wraz z planem komunikacji z Kompetentnymi Władzami Krajowymi w każdym Kraju Członkowskim przed rozpoczęciem dystrybucji w Kraju Członkowskim.

Zalecane jest użycie karty dawkowania Angiox jako szybkiego poradnika. Dla świadczeniodawców zalecane jest odniesienie się do Charakterystyki Produktu Leczniczego Angiox w celu uzyskania pełnych informacji dotyczących dawkowania.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE TEKSTUROWE (zawiera 10 fiolek)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, 2% roztwór wodorotlenku sodu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

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

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu produktu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/289/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Angiox 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu
Biwalirudyna
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem produktu należy przeczytać dołączoną do opakowania ulotkę.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

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

250 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Angiox 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji. Biwalirudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

1. Co to jest lek Angiox i w jakim celu się go stosuje

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

Angiox stosuje się w leczeniu pacjentów:

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Angiox

Kiedy nie stosować leku Angiox

- jeśli pacjent ma uczulenie na biwalirudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) albo na pochodne hirudyny (inne leki rozrzedzające krew),
- jeśli u pacjenta występuje lub ostatnio występowało krwawienie z żołądka, jelit, pęcherza lub innych narządów wewnętrznych, na przykład jeśli dostrzeżono krew w stolcu lub moczu (nie dotyczy menstruacji),
- jeśli u pacjenta występowały zaburzenia krzepnięcia krwi (mała liczba płytek krwi),
- jeśli u pacjenta występuje duże ciśnienie tętnicze,
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie tkanki serca,
- w przypadkach ciężkich chorób nerek lub u pacjentów dializowanych.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować to z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Angiox należy omówić to z lekarzem.

- jeśli występuje krwawienie (w takim wypadku leczenie lekiem Angiox zostanie przerwane); przez cały czas trwania leczenia lekarz obserwuje stan pacjenta, poszukując wszelkich oznak krwawienia;
- jeśli w przeszłości pacjent był leczony lekami podobnymi do Angiox (np. lepirudyną);
- przed rozpoczęciem podawania iniekcji lub wlewu dożylnego lekarz poinformuje pacjenta, jak wyglądają objawy reakcji alergicznej; takie reakcje występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób);
- jeśli pacjent jest leczony napromienianiem w obrębie naczyń zaopatrujących serce w krew (leczenie nazywane brachyterapią promieniami beta lub gamma).

Po otrzymaniu leku Angiox ze względu na incydent wieńcowy, pacjent powinien pozostać w szpitalu na przynajmniej 24 godziny oraz powinien być monitorowany pod kątem wszelkich objawów czy oznak przypominających przebyty incydent wieńcowy, który doprowadził do hospitalizacji.

Dzieci i młodzież

- w przypadku dzieci (w wieku poniżej 18 lat) stosowanie tego leku nie jest właściwe.

Lek Angiox a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi

- o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować
- o wszystkich przyjmowanych lekach rozrzedzających krew lub lekach zapobiegających tworzeniu się zakrzepów krwi (leki przeciwkrzepliwe lub przeciwzakrzepowe, np. warfaryna, dabigatran, apiksaban, rywaroksaban, kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor).

Te leki podane jednocześnie z lekiem Angiox mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Angiox może wpłynąć na wysokość znormalizowanego wskaźnika międzynarodowego (INR).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Leku Angiox nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy jest to konieczne. W okresie karmienia piersią lekarz zdecyduje, czy lek Angiox powinien być stosowany.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania tego leku są znane i są krótkotrwałe. Angiox jest stosowany tylko wtedy, gdy pacjent jest w szpitalu. Dlatego też jest mało prawdopodobne, aby lek miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Angiox zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 23 mg sodu na fiolkę, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Angiox

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

Dawka leku jest zależna od masy ciała i rodzaju leczenia.

Dawkowanie

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

- 0,1 mg/kg masy ciała we wstrzyknięciu dożylnym, a następnie we wlewie (kroplówka) dożylnym 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę przez okres do 72 godzin.

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

- 0,5 mg/kg masy ciała we wstrzyknięciu dożylnym, a następnie podane we wlewie (kroplówka) dożylnym 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę przez cały czas trwania PCI.
- w przypadku, gdy leczenie jest zakończone, wlew można kontynuować wracając do dawki **0,25 mg/kg** masy ciała na godzinę przez kolejnych 4 do 12 godzin.

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

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

- **0,75 mg/kg** masy ciała we wstrzyknięciu dożylnym, a następnie natychmiastowe podanie we wlewie dożylnym (kroplówka) **1,75 mg/kg** masy ciała na godzinę przynajmniej przez cały czas trwania PCI. Wlew dożylny można kontynuować w tej dawce do 4 godzin po zakończeniu PCI, a u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (pacjenci z ciężkim typem zawału serca) wlew należy kontynuować w tej dawce do 4 godzin. Po tym wlewie można podać wlew w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę przez kolejnych 4 do 12 godzin.

Jeżeli występują problemy z nerkami, dawka leku Angiox może zostać zmniejszona.

U pacjentów w podeszłym wieku konieczne może być zmniejszenie dawki w razie upośledzenia czynności nerek.

Lekarz musi zdecydować o długości leczenia.

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

W przypadku zastosowania większej dawki leku niż zalecana

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, jednakże nie u każdego one wystąpią. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z poniższych potencjalnie groźnych działań niepożądanych:

- **w trakcie pobytu w szpitalu: należy natychmiast zgłosić je lekarzowi lub pielęgniarce**
- **po opuszczeniu szpitala: należy skontaktować się bezpośrednio ze swoim lekarzem lub natychmiast udać się do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego**

Najczęstszym (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób) groźnym działaniem niepożądanym, związanym z leczeniem produktem Angiox, jest duże krwawienie, które może wystąpić w jakiegokolwiek części organizmu (np. żołądek, układ pokarmowy (w tym wymioty krwawe lub krew w stolcu), brzuch, płuca, pachwina, pęcherz, serce, oko, ucho, nos lub mózg). Może ono w rzadkich przypadkach doprowadzić do udaru bądź śmierci. Obrzęk lub ból w pachwinie lub ręce, bóle pleców, siniaki, ból głowy, krwawa flegma, mocz o zabarwieniu różowym lub czerwonym, pocenie się, uczucie osłabienia czy omdlenia lub zawroty głowy wynikające z niskiego ciśnienia krwi, mogą być oznakami krwawienia wewnętrznego. Wystąpienie krwawienia jest bardziej prawdopodobne wówczas, gdy Angiox stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwkrzepliwymi lub przeciwzakrzepowymi (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Angiox”).

- Krwawienie i siniak w miejscu wstrzyknięcia (po leczeniu PCI), któremu może towarzyszyć ból. W rzadkich przypadkach może ono wymagać zabiegu operacyjnego w celu naprawy naczynia krwionośnego w pachwinie (przetoka, tętniak rzekomy) (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób). Niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) liczba płytek krwi może być obniżona, co może doprowadzić do pogorszenia krwawienia. Krwawienie dziąseł (niezbyt częste, może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób) zwykle nie jest poważne.
- Reakcje alergiczne występują niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) i zazwyczaj nie są poważne, ale mogą stać się poważne w pewnych okolicznościach, a w rzadkich przypadkach mogą być śmiertelne ze względu na spadek ciśnienia krwi (wstrząs). Mogą się rozpoczynać od objawów występujących na ograniczonym obszarze, takich jak świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka lub małe guzki na skórze. Czasami reakcje mogą być bardziej dotkliwe ze świądem gardła, uczuciem ucisku w gardle, obrzękiem oczu, twarzy, języka lub warg, z przenikliwym gwizdem podczas wdychu (świszt), trudnościami w oddychaniu lub podczas wydechu (charczenie).
- Zakrzepica (zakrzep krwi) to niezbyt często występujące działanie niepożądane (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób), które może prowadzić do groźnych, a nawet śmiertelnych powikłań, takich jak atak serca. Zakrzepica obejmuje także zakrzepicę tętnicy wieńcowej (zakrzep w tętnicach sercowych lub w stencie, który odczuwany jest jako atak serca, który może być także śmiertelny) i/lub zakrzepica związana z cewnikiem, przy czym obydwie występują rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z poniższych (potencjalnie mniej groźnych) działań niepożądanych:

- **w trakcie pobytu w szpitalu należy natychmiast zgłosić je lekarzowi lub pielęgniarce**
- **po opuszczeniu szpitala: należy najpierw zasięgnąć porady swojego lekarza. Jeśli jest to niemożliwe, należy natychmiast udać się do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego**

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- Małe krwawienie

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- Niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- Krwiak (siniak)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- Nudności i (lub) wymioty

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

- Wzrost wskaźnika INR (znormalizowanego wskaźnika międzynarodowego) (patrz punkt 2, Lek Angiox a inne leki)
- Dławica piersiowa lub bóle w klatce piersiowej
- Wolna akcja serca
- Szybka akcja serca
- Skrócenie oddechu
- Uszkodzenie reperfuzyjne (niepełny powrót lub brak powrotu przepływu): upośledzenie przepływu w tętnicach serca po przywróceniu krążenia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zbierania niepożądanych działań leków” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Angiox

Ponieważ Angiox jest lekiem przeznaczonym wyłącznie do użytku szpitalnego, przechowywanie leku Angiox należy do obowiązków personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

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

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

Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.

Lekarz sprawdzi roztwór przed podaniem i wyrzuci jeśli stwierdzi zawartość cząstek lub zmianę zabarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Angiox

- Substancją czynną leku jest biwalirudyna.
- Każda fiolka zawiera 250 mg biwalirudyny.
- Po odtworzeniu leku (dodaniu 5 ml wody do wstrzykiwań do fiolki w celu rozpuszczenia proszku) 1 ml roztworu zawiera 50 mg biwalirudyny.

- Po rozcieńczeniu (wymieszaniu 5 ml odtworzonego roztworu w worku infuzyjnym [o całkowitej objętości 50 ml] zawierającej roztwór glukozy lub roztwór chlorku sodu) 1 ml roztworu zawiera 5 mg biwalirudyny.
- Pozostałe składniki leku to mannitol i 2% wodorotlenek sodu (do ustalenia pH).

Jak wygląda lek Angiox i co zawiera opakowanie

Angiox jest proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Angiox jest białym lub prawie białym proszkiem w szklanej fiolce.

Angiox jest dostępny w tekturowych opakowaniach zawierających 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Wytwórca

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

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

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 +42 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.: 00800 843 633 26
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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego.

Personel medyczny powinien zapoznać się z pełną informacją o leku zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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

Angiox jest również wskazany u pacjentów dorosłych z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. *unstable angina/non-ST segment elevation*

myocardial infarction – UA/NSTEMI), u których jest planowane pilne lub wczesne leczenie interwencyjne.

Angiox należy stosować z kwasem acetylosalicylowym i kłopidrogelem.

Sposób przygotowania

Produkt Angiox należy przygotować i podać zgodnie z zasadami aseptyki.

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

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

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

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Niezgodności farmaceutyczne

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

Wymienionych poniżej sześć produktów leczniczych wykazuje niezgodności z biwalirudyną zależne od dawki/stężenia. Zestawienie wartości stężeń związków, które wykazują zgodność bądź brak zgodności, patrz punkt 6.2. Produkty lecznicze wykazujące niezgodność z biwalirudyną w większych stężeniach to: chlorowodorek dobutaminy, famotydyna, mleczan haloperydolu, chlorowodorek labetalolu, lorazepam i chlorowodorek prometazyny.

Przeciwwskazania

Angiox jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którykolwiek ze składników produktu wymienionych w punkcie 6.1, lub na hirudynę
- z czynnym krwawieniem lub zwiększonym ryzykiem krwawienia z powodu zaburzeń hemostazy i (lub) nieodwracalnych zaburzeń krzepnięcia
- u pacjentów z ciężkim, nie dającym się ustabilizować nadciśnieniem tętniczym
- u pacjentów z podoстрыm bakteryjnym zapaleniem wsierdza
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30$ ml/min) oraz u pacjentów dializowanych

(patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego punkt 4.3)

Dawkowanie

Pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), w tym pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)

Zalecane dawkowanie biwalirudyny u pacjentów przygotowywanych do PCI to 0,75 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym preparat podaje się we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę, przynajmniej przez cały czas trwania zabiegu. Wlew można kontynuować w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę do 4 godzin po zakończeniu PCI i w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę przez kolejnych 4 do 12 godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie. U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wlew w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę należy kontynuować do 4 godzin po zakończeniu PCI i w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę przez kolejnych 4 do 12 godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

Aby zapewnić odpowiednie podawanie biwalirudyny, całkowicie rozpuszczony, odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać (patrz punkt 6.6). Samo podanie produktu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powinno być zdecydowane i szybkie w celu zapewnienia, że całe bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne (bolus) dotrze do pacjenta przed rozpoczęciem procedury.

Linie do wlewów dożylnych należy wypełnić biwalirudyną w celu zapewnienia ciągłości wlewu po wykonaniu bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolusa).

Podaż infuzyjną należy rozpocząć natychmiast po podaniu dawki w bolusie, w celu zapewnienia rozpoczęcia podaży infuzyjnej leku pacjentowi przed zabiegiem i jego nieprzerwanej kontynuacji

przez cały okres zabiegu. Bezpieczeństwo i skuteczność podawania dawki biwalirudyny w bolusie bez kolejnej infuzji nie zostało określone i nie jest zalecane, nawet jeśli planowany jest krótki zabieg PCI.

Wzrost czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT - activated clotting time) może być stosowany jako wskaźnik potwierdzający, że pacjent otrzymał biwalirudynę.

Niewydolność nerek

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

(Pełne informacje dotyczące dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego punkt 4.2)

Okres ważności

4 lata

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

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.