

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bivalirudin Reig Jofre 250 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 250 mg bivalirudiinia.

1 ml välikonsentraattia sisältää 50 mg bivalirudiinia.

1 ml laimennettua liuosta sisältää 5 mg bivalirudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraatiksi).

Valkoinen tai melkein valkoinen, kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bivalirudin Reig Jofre on indisoitu veren hyytymisen ehkäisyyn aikuispotilaiden angioplastian (PCI) yhteydessä, mukaan lukien primaarinen angioplastia ST-nousuinfarktin (STEMI) vuoksi.

Bivalirudin Reig Jofre on indisoitu myös epästabiliin angina pectoriksen/sydäninfarktin ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI) hoitoon aikuispotilailla, joille on suunniteltu kiireellinen tai varhaisen vaiheen interventio.

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta tulee antaa asetyylisalisyylihapon ja klopidogreelin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta joko akuuttien sepelvaltimotautikohtausten hoidosta tai angioplastiatoimenpiteistä.

Annostus

Angioplastiapotilaat (PCI), mukaan lukien primaarinen angioplastia

Suosittelu bivalirudiiniannos angioplastiapotilaille on laskimobolus (0,75 mg/painokilo) ja heti sen jälkeen laskimoinfuusio nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti vähintään toimenpiteen keston ajan. Infuusiota nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti voidaan jatkaa korkeintaan 4 tuntia angioplastian jälkeen kliinisen tilanteen mukaisesti ja jatkaa tämän jälkeen alennetulla infuusioannoksella 0,25 mg/painokilo/tunti 4–12 tunnin ajan kliinisen tarpeen mukaan.

Primaarisen angioplastian jälkeen potilaita on tarkkailtava huolellisesti sydänlihaskemian sopivien oireiden varalta.

Potilaat, joilla on epästabili angina pectoris / Sydäninfarkti ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI)

Suosittelu bivalirudiinin aloitusannos akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoitoon on laskimobolus (0,1 mg/painokilo) ja sen jälkeen infuusio nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti. Lääkinnällisesti hoidettavien potilaiden infuusiota voidaan jatkaa nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti korkeintaan 72 tunnin ajan.

Jos potilaan hoitoa jatketaan tekemällä angioplastia, hänelle tulee antaa uusi bolus (0,5 mg/painokilo) bivalirudiinia ennen toimenpidettä ja infuusiota tulee lisätä nopeuteen 1,75 mg/painokilo/tunti toimenpiteen ajaksi.

Angioplastian jälkeen infuusionopeus voidaan palauttaa alkuperäiseksi (0,25 mg/painokilo/tunti) 4–12 tunniksi, jos se on kliinisesti tarpeen.

Jos potilaan hoitoa jatketaan tekemällä sepelvaltimon ohitusleikkaus ilman, että potilas on kytketty sydän-keuhkokoneeseen (off pump), laskimonsisäistä bivalirudiini-infuusiota jatketaan leikkaukseen asti. Juuri ennen leikkausta annetaan bolusannos 0,5 mg/kg, ja sen jälkeen laskimoinfuusio nopeudella 1,75 mg/kg/tunti leikkauksen ajan.

Jos potilaan hoitoa jatketaan tekemällä sepelvaltimon ohitusleikkaus potilas kytkettynä sydän-keuhkokoneeseen (on pump), bivalirudiini-infuusiota laskimoon jatketaan siihen asti, kunnes leikkaukseen on aikaa 1 tunti. Sen jälkeen infuusio lopetetaan ja potilasta hoidetaan fraktioimattomalla hepariinilla (UFH).

Jotta varmistetaan bivalirudiinin asianmukainen anto, täysin luotettu ja laimennettu liuos on sekoitettava perusteellisesti ennen annostelua (ks. kohta 6.6). Bolusannos on annettava nopeana lyhytkestoisena injektiona laskimoon, jolloin varmistetaan, että koko bolusannos on potilaan elimistössä ennen toimenpiteen alkua.

Laskimonsisäiseen antoon tarkoitetut infuusioletkut on esitäytettävä bivalirudiinilla, jotta lääkeinfuusion jatkuminen varmistetaan boluksen annon jälkeen.

Infuusio on aloitettava heti boluksen annon jälkeen varmistaen, että potilas saa infuusiota ennen toimenpidettä. Infuusiota jatketaan keskeytyksettä toimenpiteen keston ajan. Pelkän bivalirudiiniboluksen antamisen turvallisuutta ja tehoa ilman sitä seuraavaa infuusiota ei ole arvioitu eikä tällainen käyttö ole suositeltavaa, vaikka suunnitteilla olisi vain lyhyt angioplastiatoimenpide.

Aktiivisen hyytymisajan (ACT) pidentymistä voidaan pitää merkinä siitä, että potilas on saanut bivalirudiinia.

ACT-aika 5 minuuttia bivalirudiiniboluksen antamisen jälkeen on keskimäärin 365 +/- 100 sekuntia. Jos 5 minuutin ACT-aika on vähemmän kuin 225 sekuntia, annetaan uusi bolus (annos 0,3 mg/painokiloa kohden).

Kun ACT-aika on suurempi kuin 225 sekuntia, ei tarkkailu enää ole tarpeen, edellyttäen, että infuusioannos (1,75 mg/kg/h) annetaan asianmukaisesti.

Jos aktiivinen hyytymisaika (ACT) ei ole pidentynyt riittävästi, mahdolliset virheet lääkityksessä on otettava huomioon (esimerkiksi Bivalirudin Reig Jofre-valmisteen riittämätön sekoittaminen tai laskimonsisäisten instrumenttien vikaantuminen).

Holkki voidaan poistaa 2 tuntia sen jälkeen kun bivalirudiini-infuusio on lopetettu, eikä antikoagulaatioaikaa enää tarvitse tarkkailla.

Käyttö muun antikoagulanttihoidon kanssa

Potilaille, joille tehdään primaarinen angioplastia ST-nousuinfarktin takia, on ennen sairaalaan saapumista annettava normaalikäytännön mukaisesti klopidoorelia sekä mahdollisesti varhaista hoitoa fraktioimattomalla hepariinilla (UFH) (ks. kohta 5.1).

Bivalirudin Reig Jofre-hoito voidaan aloittaa 30 minuuttia sen jälkeen, kun fraktioimattoman hepariinin anto laskimoon on lopetettu tai 8 tuntia pienimolekyylisen hepariinin (LMWH:n) ihon alaisen pistoksen jälkeen.

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta voidaan käyttää yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajien kanssa. Lisätietoa bivalirudiinin käytöstä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa tai ilman sitä on kohdassa 5.1.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (GFR < 30 ml/min) sekä dialyysihoitoa saaville potilaille ei saa antaa Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta (ks. kohta 4.3).

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa käytettävää annosta (bolus 0,1 mg/kg / infuusio 0,25 mg/kg/tunti) ei tarvitse muuttaa.

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (GFR 30–59 ml/min) angioplastiapotilaille (riippumatta siitä, hoidetaanko potilaan akuuttia sepelvaltimotautikohtausta bivalirudiinilla vai ei) tulisi antaa valmistetta hitaammalla infuusionopeudella 1,4 mg/kg/tunti. Bolusannos on sama kuin on kerrottu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen ja angioplastian annostuksen kohdalla.

Angioplastian aikana munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkkaan verenvuodon kliinisten merkkien varalta, sillä näillä potilailla bivalirudiinin puhdistuma pienenee (ks. kohta 5.2).

Jos viiden minuutin ACT-aika on alle 225 sekuntia, on annettava toinen 0,3 mg/kg:n bolusannos ja tarkastettava ACT-aika uudelleen viisi minuuttia toisen bolusannoksen annon jälkeen.

Jos ACT-aika havaitaan riittämättömäksi, on otettava huomioon mahdolliset virheet lääkityksessä (esimerkiksi Bivalirudin Reig Jofre-valmisteen riittämätön sekoittaminen tai laskimonsisäisten instrumenttien vikaantuminen).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että bivalirudiinin maksassa tapahtuva metabolia on vähäistä, minkä vuoksi bivalirudiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole erikseen tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Iäkäs väestö

Korkean vuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta iäkkäillä potilailla ikään liittyvän munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Tässä ikäryhmässä annosta on muutettava munuaisten toiminnan perusteella.

Lapsipotilaat

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta ei ole indisoitu käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla mihinkään käyttötarkoitukseen.

Antotapa

Bivalirudin Reig Jofre on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

Bivalirudin Reig Jofre tulee aluksi valmistaa siten, että tulokseksi saadaan 50 mg/ml bivalirudiinia. Siten valmistettu aine tulee sen jälkeen laimentaa edelleen niin, että kokonaisvolyymi on 50 ml, joka vastaa 5 mg/ml bivalirudiiniliuosta.

Valmistettu ja laimennettu tuote tulee sekoittaa perusteellisesti ennen annostelua.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Valmiin/laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai kellertävää.

4.3 Vasta-aiheet

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta ei tule käyttää, jos

- potilaan tiedetään olevan yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hirudiineille
- potilaalla on aktiivista verenvuotoa tai suurentunut verenvuodon riski, joka johtuu hemostaasihäiriöistä ja/tai pysyvistä hyytymishäiriöistä
- potilas sairastaa vaikeaa kontrolloimatonta verenpainetautia
- potilas sairastaa subakuuttia bakteriaalista endokardiittia
- potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai saa dialyysihoitoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta ei ole tarkoitettu lihaksensisäiseen käyttöön. Valmistetta ei saa antaa lihakseen.

Verenvuoto

Potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti hoidon aikana verenvuodon oireiden ja merkkien varalta varsinkin jos bivalirudiinin kanssa annetaan samanaikaisesti jotain toista antikoagulanttia (ks. kohta 4.5). Vaikka bivalirudiinin käyttöön liittyvää verenvuotoa ilmenee angioplastiapotilailla useimmin pistoskohdassa, verenvuotoa voi ilmetä myös muualla hoidon aikana. Odottamaton hematokriitti- tai hemoglobiiniarvojen pieneneminen tai verenpaineen aleneminen saattaa olla merkki verenvuodosta. Hoito tulisi lopettaa, jos verenvuotoa havaitaan tai epäillään.

Bivalirudiinille ei ole tunnettua vastalääkettä mutta sen teho häviää nopeasti (puoliintumisaika 35–40 minuuttia).

Trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden ja veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Veren hyytymistä ehkäisevien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön voidaan odottaa suurentavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.5). Kun bivalirudiinia käytetään yhdessä trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden tai veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden kanssa, kliinisiä ja biologisia hemostaasin parametrejä tulisi seurata säännöllisesti.

Jos varfariinia saaville potilaille annetaan bivalirudiinia, on harkittava INR-arvon (International Normalised Ratio) seurantaa, jotta voitaisiin varmistaa arvojen palaaminen hoitoa edeltäneelle tasolle bivalirudiinihoidon päätyttyä.

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin allergian kaltaisia yliherkkyysreaktioita melko harvinaisina haittavaikutuksina ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$). Niihin tulee valmistautua tarpeellisin toimenpitein. Potilaille tulisi kertoa yliherkkyysreaktioiden varhaisista oireista. Niitä ovat paukamat, yleistynyt nokkosrokko, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, alhainen verenpaine ja anafylaksia. Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa voimassaolevia sokin hoito-ohjeita. Anafylaksiaa (mukaan lukien kuolemaan johtava anafylaktinen sokki) on raportoitu erittäin harvoin ($\leq 1/10\ 000$) käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Hoidon seurauksena ilmenevät bivalirudiinin vasta-aineet ovat harvinaisia eikä niiden merkityksestä

allergisten tai anafylaktisten reaktioiden yhteydessä ole kliinistä näyttöä. Varovaisuutta tulisi noudattaa hoidettaessa potilaita, joille on aiemman lepirudiinihoidon aikana kehittynyt lepirudiinin vasta-aineita.

Akuutti stentitromboosi

Akuuttia stentitromboosia (<24 tuntia) on havaittu STnouseinfarktipotilailla, joille on tehty primaarinen angioplastia, ja sitä on hoidettu kohdesuonten revaskularisaatiolla (TVR) (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Primaarisen angioplastian jälkeen potilaita tulee pitää vähintään 24 tunnin ajan paikassa, jossa voidaan hoitaa iskeemisiä komplikaatioita, ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti sydänlihaksen iskemiaan sopivien oireiden varalta.

Brakyterapia

Toimenpiteen aikaista trombimuodostusta on havaittu Bivalirudin Reig Jofre-valmisteella tehtyjen gammabrazyterapiatoimenpiteiden aikana.

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta tulee käyttää varoen beetrabrazyterapiatoimenpiteiden aikana.

Apuaine

Bivalirudin Reig Jofre sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopullon kohden, joten se on periaatteessa ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty bivalirudiinin ja trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden, kuten asetyyylisalisyylihapon, tiklopidiinin, klopidoorelin, absiksimabin, eptifibatidin tai tirofibaanin, välillä. Tulosten perusteella näiden lääkevalmisteiden välillä ei ole farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia.

Sen perusteella mitä tiedetään veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden (hepariini, varfariini, trombolyytit tai verihiiutaleisiin vaikuttavat lääkkeet) vaikutusmekanismista, on odotettavissa, että niiden yhdistelmien käyttö suurentaa verenvuotoriskiä.

Joka tapauksessa, kun bivalirudiinia käytetään yhdessä trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden tai antikoagulanttien kanssa, kliinisiä ja biologisia hemostaasin parametrejä tulisi seurata säännöllisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tai on vain vähän tarkkoja tietoja bivalirudiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta koskevia vaikutuksia, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3).

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä bivalirudiinihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bivalirudiini äidinmaitoon. Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta tulee antaa varoen imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bivalirudin Reig Jofre-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

- Yleisimpiä vaikea-asteisia ja kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat merkittävä verenvuoto (pistoskohdan tai muun paikan verenvuoto, mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto) ja yliherkkyys, mukaan lukien anafylaktinen sokki. Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu sepelvaltimotromboosia, koronaaristentin tromboosia, johon liittyy sydäninfarkti, ja katetritromboosia. Virheet lääkkeen annossa voivat aiheuttaa kuolemaan johtavan tromboosin.
- Varfariinia saavien potilaiden INR-arvo (International Normalised Ratio) nousee bivalirudiinin käytön myötä.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

HORIZONS-, ACUITY- ja REPLACE-2-tutkimusten ja myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella todetut bivalirudiinin haittavaikutukset on lueteltu elinluokittain Taulukossa 1.

Taulukko 1. Bivalirudiinin haittavaikutukset HORIZONS-, ACUITY- ja REPLACE-2-tutkimusten ja myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella

Elinluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Veri ja imukudos		Alentunut hemoglobiini	Trombosytopenia, anemia	INR-arvojen suureneminen ^d	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ml. anafylaktinen reaktio ja sokki, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista		
Hermosto			Päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto	
Silmät				Silmänsisäinen verenvuoto	
Kuulo ja tasapainoelin				Korvan verenvuoto	
Sydän				Sydäninfarkti, sydämen tamponaatio, perikardiaalinen verenvuoto, sepelvaltimotromboosi, angina pectoris, bradykardia, kammiotakykardia, rintakipu	

Elinluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥1/100, ≤1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, ≤1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, ≤1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)
Verisuonisto	Vähäinen verenvuoto omissä tahansa	Merkittävä verenvuoto missä tahansa, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	Hematooma, hypotensio,	Koronaaristentin tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista ^c , tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista, valtimofisteli, katetritromboosi, vaskulaarinen pseudoaneurysma	Lihassaitio-oireyhtymä ^{a, b}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Epistaksis, hemoptyyysi, nielun verenvuoto	Keuhkoverenvuoto, dyspnea ^a	
Ruoansulatuselimistö			Mahasuolikanavan verenvuoto (mukaan lukien veren oksentaminen, meleena, verenvuoto ruokatorvesta ja verenvuoto peräsuolesta), vatsakalvontakainen verenvuoto, ienverenvuoto, pahoinvointi	Vatsakalvon verenvuoto, vatsakalvontakainen hematooma, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudus		Ekkymoosi		Ihottuma, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Selkäkipu, nivuskipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan verenvuoto, verisuonen pistoskohdan hematooma ≥ 5 cm, verisuonen pistoskohdan hematooma < 5 cm		Injektiokohdan reaktiot (epämukavuuden tunne tai kipu injektiokohdassa, tai reaktiot pistoskohdassa)	
Vammat ja myrkytykset				Reperfuusiovaurio (puuttuva tai hidaskaisinvirtaus), kontuusio	

a. Haittavaikutukset tunnistettu myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella

b. Lihassaitio-oireyhtymän on raportoitu olevan kyynärvarren hematooman komplikaatio, joka on seurausta bivalirudiinin annosta, kun on käytetty radiaalista reittiä, myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella.

c. Stenttitromboosista on lisätietoja kohdassa 4.8: HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilaat, joille on tehty primaarinen angioplastia). Katso kohdasta 4.4 ohjeet akuutin stenttitromboosin seurantaan.

d. Osassa 4.4 kuvataan INR-arvon seurantaan liittyvät varoimet, kun bivalirudiinia käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa verenvuototiedot kerättiin erillään haittavaikutuksista. Tiedot on esitetty tiivistettynä taulukossa 6 yhdessä kussakin tutkimuksessa käytettyjen verenvuodon määritelmien kanssa.

HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

HORIZONS-tutkimuksessa sekä merkittävää että vähäistä verenvuotoa esiintyi yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Merkittävien ja vähäisten verenvuotojen esiintyvyys oli huomattavasti pienempi bivalirudiinia saavilla potilailla kuin fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavilla potilailla. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys on esitetty taulukossa 6. Merkittävää verenvuotoa esiintyi useimmiten katetrin pistokohdassa. Tavallisin verenvuototapahtuma oli alle 5 senttimetrin hematooma pistokohdassa.

HORIZONS-tutkimuksessa trombosytopeniaa raportoitiin 26:lla (1,6 %) bivalirudiinia saavista potilaista ja 67:llä (3,9 %) fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavista potilaista. Bivalirudiinia saaneista potilaista, joilla todettiin trombosytopenia, kaikki saivat myös asetyylisalisyylihappoa, kaikki yhtä potilasta lukuun ottamatta saivat klopidogreelia ja 15 sai lisäksi glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa.

ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epävakaa angina pectoris / Sydäninfarkti ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI))

Seuraavat tiedot perustuvat kliiniseen bivalirudiinitutkimukseen, jossa tutkittiin 13 819 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus. 4 612 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää bivalirudiinia, 4 604 satunnaistettiin saamaan bivalirudiinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa ja 4 603 satunnaistettiin saamaan joko fraktioimatonta hepariinia tai enoksapariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa. Haittavaikutusreaktioita ilmeni enemmän naisilla ja yli 65-vuotiailla kuin miehillä ja nuoremmilla potilailla sekä bivalirudiiniryhmässä että hepariinilla hoidetussa vertailuryhmässä.

Noi 23,3 %:lla bivalirudiinia saaneista potilaista oli vähintään yksi haittatapahtuma ja 2,1 % havaitsi lääkkeen aiheuttaman haittavaikutuksen. Bivalirudiinin haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmän mukaan taulukossa 1.

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

ACUITY-tutkimuksessa verenvuotoa ei sisällytetty haittatapahtumiin, vaan sitä koskeva tieto kerättiin erikseen.

Tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joksikin seuraavista: kallonsisäinen, vatsakalvontakainen, silmänsisäinen tai infuusiopaikan verenvuoto, jonka hoitamiseen tarvittiin radiologista tai kirurgista toimenpidettä, läpimitaltaan ≥ 5 cm:n verenpurkauma pistokohdassa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 40 g/l ilman ilmeistä vuotokohtaa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 30 g/l, kun

vuotokohta on tiedossa, uusintaoperaatio verenvuodon takia, tai minkä tahansa verensiirtotuotteen käyttö. Vähäiseksi verenvuodoksi määriteltiin sellainen havaittu verenvuoto, joka ei täyttänyt merkittävän verenvuodon kriteerejä. Vähäistä verenvuotoa ilmeni hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja merkittävää verenvuotoa ilmeni yleisesti ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Merkittävän verenvuodon arvot on esitetty taulukossa 6 ITT-potilasjoukolla (intention to treat) ja taulukossa 7 PPT-potilasjoukolla (per protocol) (klopidogreelia ja asetyylisalisyylihappoa saavat potilaat). Sekä merkittävää että vähäistä verenvuotoa ilmeni merkitsevästi harvemmin pelkkää bivalirudiinia saaneessa ryhmässä kuin hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia sekä bivalirudiinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia käyttäneissä ryhmissä. Samanlaista verenvuotojen vähenemistä havaittiin potilailla, jotka saivat aiemmin hepariinihoitoa mutta siirtyivät samaan bivalirudiinia (N = 2 078).

Merkittävää verenvuotoa esiintyi useimmin neulan pistokohdassa. Muita harvemmin havaittuja verenvuotokohtia, joissa vuoto oli suurempaa kuin 0,1 % (melko harvinaista), olivat "muu" pistokohta, vatsakalvontakainen, mahasuolikanava, korva, nenä tai nielu.

Trombosytopeniaa raportoitiin 10:llä bivalirudiinihoitoa saaneella potilaalla, jotka osallistuivat ACUITY-tutkimukseen (0,1 %). Suurin osa näistä potilaista sai samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia, ja 6 potilasta 10:stä sai myös GPIIb/IIIa-estäjää. Kuolleisuus näillä potilailla oli nolla.

REPLACE-2-tutkimus (angioplastiapotilailla)

Seuraavat tiedot perustuvat kliiniseen bivalirudiinitutkimukseen (REPLACE-2), jossa tutkittiin 6 000 angioplastiapotilasta. Puolta potilaista hoidettiin bivalirudiinilla. Haittavaikutuksia ilmeni enemmän naisilla ja yli 65-vuotiailla kuin miehillä ja nuoremmilla potilailla sekä bivalirudiiniryhmässä että hepariinilla hoidetussa vertailuryhmässä.

Noin 30 %:lla bivalirudiinia saaneista potilaista oli vähintään yksi haittatapahtuma ja 3 % koki lääkkeen aiheuttaman haittavaikutuksen. Bivalirudiinin haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmän mukaan taulukossa 1.

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

REPLACE-2-tutkimuksessa verenvuotoa ei sisällytetty haittatapahtumiin, vaan sitä koskeva tieto kerättiin erikseen. Merkittävien verenvuotojen esiintyminen ITT-populaatiossa (intention to treat) on esitetty taulukossa 6.

Merkittäväksi verenvuodoksi määriteltiin jokin seuraavista: kallonsisäinen verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto, verenhukka, jonka seurauksena tarvittiin verensiirtona vähintään kaksi yksikköä kokoverta tai punasolutiivistettä, tai verenvuoto, jonka seurauksena hemoglobiiniarvo pieneni yli 30 g/l tai yli 40 g/l (tai 12 % hematokriitistä) silloin, kun vuotopaikkaa ei löydetty. Vähäiseksi verenvuodoksi määriteltiin sellainen havaittu verenvuoto, joka ei täyttänyt merkittävän verenvuodon kriteerejä. Vähäistä verenvuotoa ilmeni hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja merkittävää verenvuotoa ilmeni yleisesti ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Sekä vähäisiä että merkittäviä verenvuotoja ilmeni merkitsevästi harvemmin bivalirudiiniryhmässä kuin hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorien salpaajia käyttäneessä vertailuryhmässä. Merkittävää verenvuotoa ilmeni useimmin katetrin pistokohdassa. Muita, harvemmin ilmenneitä verenvuotokohtia, joissa vuotoa oli yli 0,1 %:lla (melko harvinaista), olivat "muut" pistokohdat, vatsakalvontakaiset, maha-suolikanavan, korvien, nenän tai kurkun vuotokohdat.

REPLACE-2-tutkimuksessa trombosytopeniaa esiintyi 20:llä bivalirudiinia saavalla potilaalla (0,7 %). Useimmat näistä potilaista saivat myös asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia, ja 10 näistä potilasta sai myös glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa. Kuolleisuus näillä potilailla oli nolla.

Akuutit sydäntapahtumat

HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

Seuraavat tiedot perustuvat bivalirudiinilla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia. Tutkimuksessa 1 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää bivalirudiinia ja 1 802 satunnaistettiin saamaan fraktioimattoman hepariinin ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan yhdistelmää. Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin useammin fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavien kuin bivalirudiinia saavien ryhmässä.

Yhteensä 55,1 % bivalirudiinia saavista potilaista koki ainakin yhden haittatapahtuman, ja 8,7 %:lla esiintyi ainakin yksi lääkkeen haittavaikutus. Bivalirudiinin haittavaikutukset on lueteltu elinluokan mukaan taulukossa 1. Stenttitromboosin esiintyvyys ensimmäisen 24 tunnin aikana oli 1,5 % bivalirudiinia saavilla potilailla ja 0,3 % fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa reseptorin salpaajaa saavilla potilailla ($p = 0,0002$). Kaksi potilasta kuoli akuutin stenttitromboosin seurauksena; yksi kummassakin ryhmässä. Stenttitromboosin esiintyvyys aikavälillä 24 tuntia - 30 päivää oli 1,2 % bivalirudiinia saavilla potilailla ja 1,9 % fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavilla potilailla ($p = 0,1553$). Yhteensä 17 potilasta kuoli subakuutin stenttitromboosin seurauksena; 3 bivalirudiinia saavien ryhmässä ja 14 fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavien ryhmässä. Stenttitromboosin esiintyvyydet ryhmien välillä eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan 30 päivän ($p = 0,3257$) ja 1 vuoden ($p = 0,7754$) kohdalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yliannostustapauksia, joissa on annettu jopa 10 kertaa suositeltu annos. Lisäksi on raportoitu yksittäisiä bolusannoksia, joissa bivalirudiinia on annettu jopa 7,5 mg/kg. Verenvuotoa on todettu joissakin raportoiduista yliannostustapauksista.

Yliannostustapauksissa bivalirudiinihoito tulee keskeyttää välittömästi ja potilaan tilaa tulee tarkkailla verenvuodon varalta.

Jos merkittävää verenvuotoa esiintyy, bivalirudiinihoito tulee lopettaa välittömästi. Bivalirudiinille ei ole tunnettua vastalääkettä, mutta bivalirudiini voidaan kuitenkin poistaa verestä hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset aineet, suorat trombiinestäjät, ATC-koodi: B01AE06

Vaikutusmekanismi

Bivalirudin Reig Jofre sisältää bivalirudiinia, suoraa ja spesifistä trombiininestäjää, joka sitoutuu sekä vapaan että hyytymään sitoutuneen trombiinin katalyyttiseen kohtaan että sen anionien sitoutumiskohtaan.

Trombiinilla on keskeinen merkitys hyytymisprosessissa, jossa se pilkkoo fibrinogeeniä fibriniinimonomeereiksi ja aktivoi tekijän XIII tekijäksi XIIIa. Tällöin fibrini kehittää kovalenttisesti sitoutuvan rakenteen, joka stabiloi trombin. Trombiini aktivoi myös tekijöitä V ja VIII, mikä edistää edelleen trombiinin muodostumista ja aktivoi verihiutaleita ja samalla stimuloi aggregaatiota ja granuloiden vapautumista. Bivalirudiini estää kaikkia näitä trombiinin vaikutuksia.

Bivalirudiinin sitoutuminen trombiiniin, ja näin ollen sen vaikutus, on palautuvaa, sillä trombiini katkaisee hitaasti bivalirudiinin Arg₃-Pro₄-sidoksen, minkä seurauksena trombiinin aktiivisen kohdan toiminta palautuu. Bivalirudiini toimii siis ensin täydellisenä ei-kompetitiivisena trombiinin estäjänä, mutta muuttuu ajan mittaan kompetitiiviseksi estäjäksi, jolloin sen aluksi estämät trombiinimolekyylit voivat vaikuttaa muihin hyytymäsubstraatteihin ja aiheuttaa tarvittaessa hyytymistä.

In vitro -tutkimuksista on saatu viitteitä siitä, että bivalirudiini estää sekä liukoista (vapaata) että hyytymiin sitoutunutta trombiinia. Bivalirudiini säilyy aktiivisena eivätkä verihiutaleiden vapautumistuotteet neutralisoi sitä.

In vitro -tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että bivalirudiini pidentää normaalia plasman aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT), tromboplastiiniaikaa (TT) ja protrombiiniaikaa (PT) pitoisuudesta riippuvaisesti. Bivalirudiini ei aiheuta verihiutaleiden aggregaatiota sellaisten potilaiden seerumeita vastaan, joilla on aiemmin ollut hepariinin aiheuttama trombosytopenia tai tromboosi (HIT/HITTS).

Tutkittaessa terveitä vapaaehtoisia ja potilaita on havaittu, että bivalirudiinilla on annoksesta ja pitoisuudesta riippuvasta hyytymistä ehkäisevää toimintaa, mikä ilmenee aktivoitujen hyytymisajan, aktivoitujen partiaalisen tromboplastiiniajan, protrombiiniajan, INR:n ja trombiiniajan pitenemisenä. Bivalirudiinin anto laskimoon aiheuttaa mitattavissa olevan hyytymisen eston minuuttien kuluessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bivalirudiinin farmakodynaamisia vaikutuksia voidaan arvioida mittaamalla hyytymisen estoa, myös aktivoitua hyytymisaikaa (ACT). Aktivoitujen hyytymisajan arvo korreloi positiivisesti annetun bivalirudiiniansiannon ja plasman bivalirudiinipitoisuuden kanssa. 366 potilasta käsitäneestä tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan samanaikainen glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorien salpaajien käyttö ei vaikuta ACT-arvoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että bivalirudiini saa aikaan riittävän hyytymien eston angioplastiatoimenpiteiden aikana.

HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

HORIZONS-tutkimus oli prospektiivinen, kaksisaarainen, sokkoutettu, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin bivalirudiinin turvallisuutta ja tehokkuutta ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia sekä stentin istutus, joko paklitakselia hitaasti vapauttava stentti (TAXUS™) tai muuten samanlainen mutta päällystämätön metallistentti (Express2™). Yhteensä 3 602 potilasta satunnaistettiin saamaan joko bivalirudiinia (1 800 potilasta) tai fraktioimatonta hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa (1 802 potilasta). Kaikki potilaat saivat asetyyliisilyihappoa ja klopidoorelia. Potilaita, joiden klopidoorelin latausannos

oli 600 mg, oli kaksi kertaa enemmän (noin 64 %) kuin potilaita, joiden klopidogreelin latausannos oli 300 mg. Noin 66 % potilaista sai ennen tutkimusta hoitoa fraktioimattomalla hepariinilla.

HORIZONS-tutkimuksessa käytetty bivalirudiiniannos oli sama kuin REPLACE-2-tutkimuksessa käytetty annos (bolus 0,75 mg/kg, minkä jälkeen infuusio nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti). Yhteensä 92,9 %:lle hoidetuista potilaista primaarinen angioplastia tehtiin ensisijaisena hoitostrategiana.

HORIZONS-tutkimuksen analyysi ja tulokset koko potilasjoukolla (ITT) 30 päivän kohdalla on esitetty taulukossa 2. Tulokset 1 vuoden kohdalla vastasivat tuloksia 30 päivän kohdalla.

Verenvuodon määritelmät ja tulokset HORIZONS-tutkimuksessa on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 2. HORIZONS-tutkimuksen tulokset 30 päivän kohdalla (ITT-potilasjoukko)

Pääte tapahtuma	Bivalirudiini (%)	UFH + GP IIb/IIIa -estäjä (%)	Riskisuhde [95 % CI]	p-arvo*
	N = 1 800	N = 1 802		
30 päivää, yhdistelmä				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Merkittävä verenvuoto ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,0001
Iskeemiset osat				
Kuolema, kaikki syyt	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Uusintainfarkti	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Iskeemisen kohdeverisuonen revaskularisaatio	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
Aivohalvaus	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

*Merkitsevyys.

¹Merkittävä sydän-/iskeeminen haittatapahtuma (MACE) määriteltiin joksikin seuraavista: kuolema, uusintainfarkti, aivohalvaus tai iskeemisen kohdeverisuonen revaskularisaatio.

²Merkittävä verenvuoto määriteltiin ACUITY-luokituksen mukaisesti.

ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epävakaa angina pectoris / Sydäninfarkti ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI))

ACUITY-tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa tutkittiin bivalirudiinin käyttöä yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa (tutkimushaara B) tai ilman sitä (tutkimushaara C) verrattuna fraktioimattoman hepariinin tai enoksapariinin käyttöön yhdessä glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajan kanssa (tutkimushaara A) yhteensä 13 819:lla suuren riskin potilaalla, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus.

ACUITY-tutkimuksen tutkimushaaroissa B ja C suositeltu bivalirudiiniannos oli aluksi satunnaistamisen jälkeen laskimoon annettu bolus 0,1 mg/kg, jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimonsisäinen infuusio nopeudella 0,25 mg/kg/tunti angiografian ajan tai niin kauan kuin se kliinisesti oli tarpeen.

Angioplastiapotilaille annettiin lisäksi laskimoon bivalirudiinibolus 0,5 mg/kg ja laskimonsisäisen infuusion nopeus nostettiin nopeuteen 1,75 mg/kg/tunti.

ACUITY-tutkimuksen tutkimushaarassa A fraktioimatonta hepariinia tai enoksapariinia annettiin niiden asianmukaisten ohjeiden mukaisesti, jotka on annettu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidosta silloin, kun potilaalla on epästabili angina pectoris tai muu kuin ST-nousuinfarkti.

Tutkimushaarojen A ja B potilaat satunnaistettiin myös saamaan glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa joko heti aluksi satunnaistamisajankohtana (ennen angiografiaa) tai pallolaajennuksen aikaan. Kaikkiaan 356 (7,7 %) tutkimushaaran C satunnaistetuista potilaista sai myös glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa.

ACUITY-potilasjoukon suuren riskin potilaiden tunnusmerkit, joiden takia tarvittiin angiografia 72 tunnin sisällä, tasapainotettiin kolmen tutkimushaaran kesken. Noin 77 %:lla potilaista oli toistuva iskemia, noin 70 %:lla oli dynaamisia EKG-muutoksia tai sydänperäisten biomerkkiaineiden kohoamista, noin 28 %:lla oli diabetes ja noin 99 %:lle potilaista tehtiin angiografia 72 tunnin sisällä.

Angiografisen arvion jälkeen potilaat luokiteltiin eri hoitoryhmiin: 33 % hoidettiin lääkkein, 56 %:lle tehtiin pallolaajennus ja 11 %:lle ohitusleikkaus. Muuhun hyytymistä estävään hoitoon tutkimuksessa käytettiin asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä.

ACUITY-tutkimuksen alustava analyysi ja 30 päivän ja 1 vuoden tulokset koko potilasjoukosta (ITT) ja tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä saaneista potilaista (ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta) esitetään taulukoissa 3 ja 4.

Taulukko 3. ACUITY-tutkimus; 30 päivän ja 1 vuoden riskierot iskeemisten tapahtumien yhdistelmän ja yhdistelmän osien osalta koko potilasjoukosta (ITT)

	Koko potilasjoukko (ITT)				
	Tutkimushaara A UFH/enoksapar. + GPIIb/IIIa- estäjä (N = 4 603) %	Tutkimushaara B Bivalirudiini + GPIIb/IIIa- estäjä (N = 4 604) %	B – A Riskiero (95 % CI)	Tutkimushaara C Pelkkä bivalirudiini (N = 4 612) %	C – A Riskiero (95 % CI)
30 päivää					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Kuolema	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Sydäninfarkti	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,71)
1 vuosi					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Kuolema	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Sydäninfarkti	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Taulukko 4. ACUITY-tutkimus; 30 päivän ja 1 vuoden riskierot iskeemisten tapahtumien yhdistelmän ja yhdistelmän osien osalta niistä potilaisista, jotka saivat tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä.

	Tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä saaneet potilaat				
	Tutkimushaara A UFH/enoksapar. + GPIIb/IIIa- estäjä (N = 2 842) %	Tutkimushaara B Bivalirudiini + GPIIb/IIIaestäjä (N = 2 924) %	B – A Riskiero (95 % CI)	Tutkimushaara C Pelkkä bivalirudiini (N = 2 911) %	C – A Riskiero (95 % CI)
30 päivää					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Kuolema	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Sydäninfarkti	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 vuosi					
Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Kuolema	3,7	3,9	0,20 (-0,83, 0,74)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
Sydäninfarkti	6,7	7,3	0,60 (-0,84, 1,23)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Suunnittele- maton revas- kularisaatio	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

* Klopidogreeli ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta

Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUITY-että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti ITT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 6. Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUITY-että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti PPT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 7. Bivalirudiinin etu fraktioimattomaan hepariiniin/enoksapariiniin + glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaan nähden todettiin vain bivalirudiini-monoterapiahaarassa.

REPLACE-2-tutkimus (potilailla, joille tehtiin angioplastia)

Neli- ja kolmiosisiin päätetapahtumiin perustuvat 30 päivän tulokset 6 000 angioplastiapotilasta käsittäneestä satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta (REPLACE-2) on esitetty taulukossa 5. REPLACE-2-tutkimuksen verenvuodon määritelmät ja tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 5. REPLACE-2-tutkimuksen tulokset: 30 päivän päätetapahtumat (ITT- ja PPT-potilasjoukot)

Päätetapahtuma	Intent-to-treat (ITT)		Per-protocol (PPT)	
	Bivalirudiini (N = 2 994) %	Hepariini + GP IIb/IIIa - estäjä (N = 3 008) %	Bivalirudiini (N = 2 902) %	Hepariini + GP IIb/IIIa - estäjä (N = 2 882) %
Neliosainen päätetapahtuma	9,2	10,0	9,2	10,0
Kolmiosainen päätetapahtuma*	7,6	7,1	7,8	7,1
Osat:				
Kuolema	0,2	0,4	0,2	0,4
Sydäninfarkti	7,0	6,2	7,1	6,4
Merkittävä verenvuoto** (ei perustu TIMI- kriteereihin – ks. kohta 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Kiireellinen revaskularisaatio	1,2	1,4	1,2	1,3

* Ei koske Merkittävä verenvuoto -osaa. **p < 0,001

Taulukko 6. Merkittävien verenvuotojen arvot 30 päivän päätetapahtumille bivalirudiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ITT-potilasjoukoilla

	Bivalirudiini (%)			Bivalirudiini + GP IIb/IIIa -estäjä (%)	UFH/Enoksap. ¹ + GP IIb/IIIa -estäjä (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800	N = 4 604	N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
Tutk. suunnit. mukainen merkitt. verenvuoto	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI-luokitus, merkitt. (ei-CABG) verenvuoto	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹ Enoksapariinia käytettiin vertailulääkkeenä vain ACUITY-tutkimuksessa.

Taulukko 7. ACUITY-tutkimus; verenvuototapahtumat 30 päivään asti tutkimussuunnitelman mukaisesti asettyillisalisyylhippaa ja klopidogreeliä saaneilla potilailla*

	UFH/enoksap. + GP IIb/IIIa - estäjä (N = 2 842) %	Bivalirudiini + GP IIb/IIIa -estäjä (N = 2 924) %	Vain bivalirudiini (N = 2 911) %
ACUITY-luokitus, merkittävä verenvuoto	5,9	5,4	3,1
TIMI-luokitus, merkittävä verenvuoto	1,9	1,9	0,8

*Klopidogreeli ennen angiografiaa tai pallolaajennusta.

Verenvuodon määritelmät

REPLACE-2-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joksikin seuraavista: kallonsisäinen verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto, verenhukka, jonka seurauksena tarvittiin verensiirtona vähintään kaksi yksikköä kokoverta tai punasolutiivistettä, tai verenvuoto, jonka seurauksena hemoglobiiniarvo pieneni yli 3 g/dl tai yli 4 g/dl (tai 12 % hematokriitistä) silloin, kun vuotopaikkaa ei löydetty.

ACUITY-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joksikin seuraavista: kallonsisäinen, vatsakalvontakainen, silmänsisäinen verenvuoto, jonka hoitamiseen tarvittiin radiologista tai kirurgista toimenpidettä, yli 5 cm:n verenpurkauma pistoskohdassa, hemoglobiinin pienenemä vähintään tai yli 4 g/dl ilman ilmeistä vuotokohtaa, hemoglobiinin pienenemä vähintään tai yli 3 g/dl, kun vuotokohta on tiedossa, uusintaoperaatio verenvuodon takia, minkä tahansa verensiirtotuotteen käyttö. Merkittävä verenvuoto määriteltiin HORIZONS-tutkimuksessa myös ACUITY-luokituksen mukaan. TIMI-luokituksen mukainen merkittävä verenvuoto määriteltiin kallonsisäiseksi verenvuodoksi tai hemoglobiinin pienenemäksi yli 5 g/dl.

Hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ja hepariinin aiheuttama trombosytopenia ja tromboosi (HIT/HITTS)

Kliinisistä tutkimuksista, joihin on osallistunut vähän potilaita, on saatu niukasti tietoa Bivalirudin Reig Jofrevalmisteen käytöstä HIT/HITTS-potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Bivalirudiinin farmakokineettiset ominaisuudet on arvioitu ja niiden on havaittu olevan lineaarisia potilailla, joille tehdään angioplastia ja potilailla, joilla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus.

Imeytyminen

Bivalirudiinin biologinen hyötyosuus laskimonsisäisessä käytössä on täydellistä ja välitöntä. Keskimääräinen bivalirudiinin vakaan tilan pitoisuus jatkuvan laskimonsisäisen infuusion (annos 2,5 mg/kg/tunti) jälkeen on 12,4 µg/ml.

Jakautuminen

Bivalirudiini jakautuu nopeasti plasmaan ja solunulkoiseen nesteeseen. Jakautumisen vakaan tilan volyymi on 0,1 l/kg. Bivalirudiini ei sitoudu plasman proteiineihin (muihin kuin trombiiniin) tai punaisiin verisoluihin.

Biotransformaatio

Koska bivalirudiini on peptidi, sen oletetaan käyvän läpi katabolian ja pilkkoutuvan aminohapoiksi, jotka elimistö uudelleen hyödyntää. Bivalirudiini metaboloituu proteaasien, myös trombiinin, vaikutuksesta. Trombiinin aikaansaamasta N-terminaalisen pään Arg³-Pro⁴-sidoksen pilkkomisesta syntyvä päämetaboliitti ei ole aktiivinen, sillä affiniteetti trombiinin katalyyttisesti aktiiviseen kohtaan

häviää. Noin 20 % bivalirudiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

Laskimonsisäinen annon jälkeistä pitoisuus-aikaprofiilia kuvaa hyvin kahden jakautumistilan malli. Ensikierron prosessia seuraa eliminaatio, jonka terminaalinen puoliintumisaika on 25 ± 12 minuuttia, jos potilaan munuaisten toiminta on normaalia. Vastaava puhdistuma on noin $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Maksan vajaatoiminta

Bivalirudiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla mutta sen ei oleteta muuttuvan, sillä bivalirudiini ei metaboloitu maksaentsyymien, kuten sytokromi P450:n isoentsyymien, kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Bivalirudiinin systeeminen puhdistuma pienenee glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) hidastuessa. Bivalirudiinin puhdistuma on samanlainen, jos potilaalla on normaali munuaisten toiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Puhdistuma pienenee noin 20 %:lla, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 80 %:lla, jos potilas saa dialyysihoitoa (taulukko 8).

Taulukko 8. Bivalirudiinin farmakokineettiset parametrit potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia ja heikentynyttä.

Munuaisten toiminta (GFR)	Puhdistuma (ml/min/kg)	Puoliintumisaika (minuuttia)
Normaali munuaisten toiminta (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Lievä munuaisten vajaatoiminta (60–89 ml/min.)	3,4	22
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30–59 ml/min.)	2,7	34
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (10–29 ml/min.)	2,8	57
Dialyysihoitoa saavat potilaat (ei dialyysin aikana)	1,0	3,5 tuntia

Ikääntyneet potilaat

Ikääntyneiden potilaiden farmakokinetiikkaa on arvioitu osana munuaisten farmakokinetiikan tutkimusta. Ikääntyneiden potilaiden annosten muuttamisen tulisi perustua munuaisten toimintaan, ks. kohta 4.2.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta bivalirudiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun eläimet altistuivat toistuvasti tai jatkuvasti bivalirudiinille (1 päivän–4 viikon altistus, pitoisuudet plasmassa jopa 10-kertaisia verrattuna kliiniseen vakaan tilan pitoisuuteen), toksisuutta ilmeni ainoastaan lisääntyneinä farmakologisina vaikutuksina. Kerta-annoksia ja jatkuvaa antoa verrattaessa havaittiin, että toksisuus oli ensisijaisesti suhteessa altistuksen kestoan. Kaikki haittavaikutukset, sekä primääriset että sekundääriset, jotka johtuivat liiallisesta farmakologisesta aktiivisuudesta, olivat palautuvia. Haittavaikutuksia ei havaittu pitkittyneen fysiologisen stressin aiheuttaman hyytymisen ei-homeostaattisen tilan seurauksena kliinistä käyttöä vastaavan lyhyen altistuksen yhteydessä, edes paljon suurempia annoksia käytettäessä.

Bivalirudiini on tarkoitettu lyhytaikaiseen käyttöön, minkä vuoksi käytettävissä ei ole tietoja bivalirudiinin pitkäaikaisista karsinogeenisista vaikutuksista. Standardipitoisuuksien mittauksissa ei kuitenkaan havaittu, että bivalirudiinilla olisi mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavia lääkeaineita ei tulisi antaa saman laskimokanyylin kautta kuin bivalirudiinia, sillä siitä aiheutuu samentumien muodostusta, mikrohiukkasten muodostusta tai karkeampia saostumia: alteplaasi, amiodaronihydrokloridi, amfoterisiini B, klooripromatsiinihydrokloridi, diatsepaami, proklooriperatsiiniiedisylaatti, reteplaasi, streptokinaasi ja vankomysiinihydrokloridi.

Seuraavalla kuudella lääkeaineella on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta bivalirudiinin kanssa. Taulukossa 9 on yhteenveto näiden lääkeaineiden pitoisuuksista, jotka ovat yhteensopivia tai yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa. Seuraavat lääkeaineet ovat korkeina pitoisuuksina yhteensopimattomia bivalirudiinin kanssa: dobutamiinihydrokloridi, famotidiini, haloperidolilaktaatti, labetalolihydrokloridi, loratsepaami ja prometatsiinihydrokloridi.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta valmisteita, jotka mainitaan kohdassa 6.6

Taulukko 9. Lääkeaineet, joilla on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta bivalirudiinin kanssa.

Lääkeaineet, joilla on annokseen/pitoisuuteen liittyvää yhteensopimattomuutta	Yhteensopivat pitoisuudet	Yhteensopimattomat pitoisuudet
Dobutamiini-HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidiini	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidolilaktaatti	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetaloli-HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Loratsepaami	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometatsiini-HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

Välkonsentraatti: Kemiällisen ja fysikaalisen stabiileetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos: Kemiällisen ja fysikaalisen stabiileetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Valmiste tulee käyttää välittömästi ellei valmisteeseen avaaminen / valmiiksi saattaminen / laimentaminen poissulje mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti,

säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Bivalirudin Reig Jofre toimitetaan kylmäkuivattuna jauheena 10 ml:n kertakäyttöisessä lasipullossa (tyyppi 1), joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja sinetöity alumiinisella repäisysinetiällä.

Bivalirudin Reig Jofre on saatavilla 2 ja 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistusohjeet

Bivalirudin Reig Jofre tulee valmistaa ja antaa potilaalle aseptisissä olosuhteissa.

Lisää 5 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä yhteen Bivalirudin Reig Jofre-injektiopulloon ja pyörittele sitä kevyesti kunnes jauhe on kokonaan liennut ja liuos on kirkasta.

Ota injektiopullosta 5 ml ja laimenna se 45 ml:aan 5-prosenttista, injektioihin tarkoitettua glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml) niin, että liuoksen lopullinen bivalirudiniipitoisuus on 5 mg/ml.

Valmis/laimennettu liuos tulee tarkastaa visuaalisesti, ettei siihen jää hiukkasia ja että väri on oikea. Hiukkasia sisältävää liuosta ei saa käyttää.

Valmiin/laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai kellertävää.

Käyttövalmiiksi saattaminen voi kestää jopa 3-4 minuuttia.

Käyttämättä jäänyt valmiste ja jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán 10
08970 Sant Joan Despí- Barcelona
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32932

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.09.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla kansallinen viranomainen kotisivuilta www.fimea.fi

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bivalirudin Reig Jofre 250 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg bivalirudin.

1 ml färdigberett koncentrat innehåller 50 mg bivalirudin.

Efter spädning innehåller 1 ml 5 mg bivalirudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bivalirudin Reig Jofre är indicerat som antikoagulant till vuxna patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI), inklusive patienter med ST-höjningsinfarkt (STEMI) som genomgår primär PCI.

Bivalirudin Reig Jofre är även indicerat för behandling av vuxna patienter med instabil angina/icke-ST höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) som ska genomgå brådskande eller tidig intervention.

Bivalirudin Reig Jofre ska administreras tillsammans med acetylsalicylsyra och klopido­grel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bivalirudin Reig Jofre ska administreras av en läkare med erfarenhet av antingen akut ischemisk hjärtsjukvård eller koronarinterventionsbehandling.

Dosering

Patienter som genomgår PCI, inklusive primär PCI

Den rekommenderade dosen bivalirudin för patienter som genomgår PCI är en intravenös bolusdos på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme under hela ingreppets längd som minst. Infusionen på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme kan fortsätta i upp till 4 timmar efter PCI, när det är kliniskt befogat och kan ytterligare fortsätta med en reducerad infusionsdos på 0,25 mg/kg/timme under 4–12 timmar när det är kliniskt befogat.

Patienter ska monitoreras noga efter primär PCI avseende tecken och symtom på myokardischemi.

Patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Rekommenderad startdos av bivalirudin till patienter med akut koronart syndrom (AKS) är en intravenös bolusdos på 0,1 mg/kg åtföljt av en infusion på 0,25 mg/kg/timme. De patienter som avses behandlas medicinskt kan fortsätta infusionen av 0,25 mg/kg/timme i upp till 72 timmar.

Om patienten går vidare till PCI administreras ytterligare en bolus på 0,5 mg/kg av bivalirudin innan åtgärden genomförs och infusionen ökas till 1,75 mg/kg/timme under hela ingreppets längd. Efter PCI-ingreppet kan infusion fortsätta med den lägre dosen 0,25 mg/kg/timme under 4–12 timmar om kliniskt behov föreligger.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) utan hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa infusionen av bivalirudin fram till operationen. Omedelbart före operationen administreras en bolusdos på 0,5 mg/kg åtföljt av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg/timme under hela operationen.

Patienter som remitteras till koronar bypassoperation (CABG) med hjärt- lungmaskin ska fortsätta med den intravenösa infusionen av bivalirudin fram till 1 timme före operationen. Då avbryts infusionen och patienten behandlas med ofraktionerat heparin (UFH).

För att säkerställa lämplig administrering av bivalirudin ska det fullständigt upplösta, färdigberedda koncentratet och den spädda lösningen blandas noga före administrering (se avsnitt 6.6). Bolusdosen ska administreras snabbt intravenöst för att säkerställa att patienten får hela bolusdosen före ingreppet.

Intravenösa infusions slangar ska förberedas med bivalirudin för att säkerställa kontinuerlig läkemedelsinfusion efter bolustillförsel.

Infusionsdosen ska initieras omedelbart efter att bolusdosen har administrerats för att säkerställa tillförsel till patienten före ingreppet, och ska fortgå oavbrutet under tiden ingreppet pågår. Säkerhet och effekt av en bolusdos bivalirudin utan påföljande infusion har inte studerats och rekommenderas inte även om en kort PCI planeras.

En ökning av den aktiverade koagulationstiden (ACT) kan användas som en indikation på att en patient har fått bivalirudin.

ACT-värden 5 minuter efter bivalirudin i bolusdos är 365 ± 100 sekunder i genomsnitt. Om ACT efter 5 minuter är mindre än 225 sekunder bör ytterligare en bolusdos om 0,3 mg/kg administreras.

När ACT-värdet är mer än 225 sekunder krävs ingen fortsatt monitorering förutsatt att infusionsdosen 1,75 mg/kg/h administreras på rätt sätt.

Där otillräcklig ökning av ACT observeras ska ett möjligt medicineringsfel övervägas, t.ex. otillräcklig blandning av Bivalirudin Reig Jofre eller fel på den intravenösa utrustningen.

Artärkatetern kan tas bort 2 timmar efter det att bivalirudininfusionen avslutats utan antikoagulationsövervakning.

Användning med annan antikoagulantterapi

Hos STEMI-patienter som genomgår primär PCI ska den vanliga adjuvanta behandlingen före sjukhusvården innefatta klopidogrel och kan innefatta tidig administrering av UFH (se avsnitt 5.1).

Patienter kan starta med Bivalirudin Reig Jofre 30 minuter efter utsättandet av intravenöst ofraktionerat heparin eller 8 timmar efter sista dosen av subkutant lågmolekylärt heparin.

Bivalirudin Reig Jofre kan användas tillsammans med en GP IIb/IIIa-hämmare. Ytterligare information angående användning av bivalirudin tillsammans med eller utan en GP IIb/IIIa hämmare finns i avsnitt 5.1.

Nedsatt njurfunktion

Bivalirudin Reig Jofre är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) och även till dialysberoende patienter (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens ska AKS-dosen (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/timme infusion) ej justeras.

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min) som genomgår PCI (oavsett om de behandlas med bivalirudin för AKS eller inte) ska erhålla en lägre infusionshastighet på 1,4 mg/kg/timme. Bolusdosen ska vara densamma som beskrivs vid doseringen ovan för AKS eller PCI.

Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant beträffande kliniska tecken på blödning under PCI, eftersom clearance av bivalirudin är mindre hos dessa patienter (se avsnitt 5.2)

Om ACT efter 5 minuter är mindre än 225 sekunder ska ytterligare en bolusdos om 0,3 mg/kg administreras och ACT ska kontrolleras igen 5 minuter efter att den andra bolusdosen har administrerats.

Där otillräcklig ökning av ACT observeras ska ett möjligt medicineringsfel övervägas, t.ex. otillräcklig blandning av Bivalirudin Reig Jofre eller fel på den intravenösa utrustningen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs. Farmakokinetiska studier visar att bivalirudins metabolism i levern är begränsad. Därför har inte säkerhet och effekt av bivalirudin studerats specifikt hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre population

Ökad medvetenhet på grund av hög risk för blödning ska iakttagas hos äldre patienter med tanke på den åldersrelaterade försämringen av njurfunktionen. Dosjusteringar för denna åldersgrupp ska anpassas efter njurfunktionen.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Bivalirudin Reig Jofre för barn under 18 år för någon indikation.

Administreringssätt

Bivalirudin Reig Jofre är avsett för intravenös användning.

Bivalirudin Reig Jofre ska initialt rekonstitueras till en lösning om 50 mg/ml bivalirudin. Rekonstituerat material ska sedan spädas ytterligare i en total volym om 50 ml till en lösning om 5 mg/ml bivalirudin.

Rekonstituerad och utspädd produkt ska blandas noggrant före administrering.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen ska vara en klar till lätt opalescent, färglös till lätt gul lösning.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Bivalirudin Reig Jofre är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, eller mot hirudiner
- aktiv blödning eller ökad blödningsrisk på grund av hemostasrubbningar och/eller irreversibla koagulationsrubbningar
- svår okontrollerad hypertoni
- subakut bakteriell endokardit

- kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och dialysberoende patienter.

4.4 Varningar och försiktighet

Bivalirudin Reig Jofre är inte avsett för intramuskulär användning. Får ej administreras intramuskulärt.

Blödning

Patienterna måste observeras noggrant avseende symptom och tecken på blödning under behandlingen, i synnerhet om bivalirudin kombineras med någon annan antikoagulant (se avsnitt 4.5). Även om de flesta blödningar som associeras med bivalirudin inträffar vid det arteriella punktionsstället hos patienter som genomgår PCI, kan en blödning inträffa på andra ställen under behandlingen. Oförklarlig minskning av hematokrit, hemoglobin eller blodtryck kan tyda på blödning. Behandlingen bör avbrytas om blödning observeras eller misstänks.

Det finns ingen känd antidot mot bivalirudin men dess effekt avtar snabbt ($T_{1/2}$ är 35 till 40 minuter).

Samtidig administrering med trombocythämmare eller antikoagulanter

Kombinerad användning av antikoagulanter kan förutses öka risken för blödning (se avsnitt 4.5). När bivalirudin kombineras med en trombocythämmare eller en antikoagulant bör kliniska och biologiska parametrar för hemostas kontrolleras regelbundet.

För patienter som tar warfarin och behandlas med bivalirudin bör man överväga att kontrollera INR (International Normalised Ratio) för att garantera att värdena återgår till nivåerna före behandlingen när bivalirudinbehandlingen avslutats.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner av allergisk natur rapporterades som mindre vanligt ($\geq 1/1\ 000$ och $\leq 1/100$) i kliniska prövningar. Beredskap för detta bör finnas. Patienter bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid eventuell chock bör sedvanlig medicinsk chockbehandling ges. Anafylaxi, inklusive anafylaktisk chock med dödlig utgång har rapporterats i mycket sällsynta fall ($\leq 1/10\ 000$) vid användning efter att läkemedlet godkänts (post-marketing) (se avsnitt 4.8).

Behandlingsrelaterade antikroppar mot bivalirudin är sällsynta och har inte associerats med kliniska tecken på allergiska eller anafylaktiska reaktioner. Försiktighet bör iaktas hos patienter som tidigare behandlats med lepirudin, och då utvecklade antikroppar mot lepirudin.

Akut stenttrombos

Akut stenttrombos (< 24 timmar) har observerats hos patienter med STEMI som genomgår primär PCI och har behandlats med TVR (Target Vessel Revascularization) (se avsnitt 4.8 och 5.1). Patienter ska vara kvar i minst 24 timmar på en avdelning där man kan behandla ischemiska komplikationer och ska monitoreras noga efter primär PCI avseende tecken och symptom på myokardischemi.

Brachyterapi

Vid användning av gamma-brachyterapi och Bivalirudin Reig Jofre har trombosbildning under ingreppet observerats.

Bivalirudin Reig Jofre ska användas med försiktighet vid beta-brachyterapi.

Hjälpämnen

Bivalirudin Reig Jofre innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska och kan därför anses vara "natriumfri".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har genomförts med trombocythämmare, inklusive acetylsalicylsyra, tiklopidin, klopidogrel, abciximab, eptifibatid och tirofiban. Resultaten tyder inte på farmakodynamiska interaktioner med dessa läkemedel.

Utifrån kunskapen om deras verkningsmekanism, kan en kombinerad användning med antikoagulantia (heparin, warfarin, trombolytika eller trombocytaggregationshämmande medel) förväntas öka risken för blödningar.

Kliniska och biologiska parametrar för hemostas ska alltid kontrolleras regelbundet när bivalirudin kombineras med trombocythämmare eller antikoagulantia.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av bivalirudin i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Bivalirudin Reig Jofre ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med bivalirudin.

Amning

Det är okänt om bivalirudin utsöndras i bröstmjolk. Bivalirudin Reig Jofre ska administreras med försiktighet till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bivalirudin Reig Jofre har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

- De vanligaste allvarliga och dödliga biverkningarna är större blödning (blödning vid punktionsstället men även blödning på andra ställen, inklusive intrakraniell blödning) och överkänslighet, inklusive anafylaktisk chock. Koronar artärtrombos och koronar stenttrombos med myokardiell infarkt och katetertrombos har rapporterats vid sällsynta tillfällen. Administreringsfel kan leda till dödlig trombos.
- Hos patienter som tar warfarin ökar INR vid administrering av bivalirudin.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar av bivalirudin från HORIZONS-, ACUITY- och REPLACE-2-studierna samt från rapporter efter godkännandet för försäljning presenteras per organsystem i tabell 1.

Tabell 1. Biverkningar av bivalirudin från HORIZONS-, ACUITY- och REPLACE-2-studierna samt från rapporter efter godkännandet för försäljning

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Blodet och lymfsystemet		Minskad nivå av hemoglobin	Trombocytopeni Anemi	Förhöjd INR ^d	
Immunsystemet			Överkänslighet inklusive anafylaktisk reaktion och chock, däribland rapporter om dödlig utgång		
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	Intrakraniell blödning	
Ögon				Intraokulär blödning	
Öron och balansorgan				Öronblödning	
Hjärtat				Myokardinfarkt Hjärttamponad Perikardiell blödning Trombos i kransartär Angina pectoris Bradykardi Kammartakykardi Bröstsmärta	
Blodkärl	Mindre blödning oavsett ställe	Större blödning oavsett ställe inklusive rapporter om dödlig utgång	Hematom Hypotoni	Trombos i koronarstent inklusive rapporter om dödlig utgång ^c Trombos inklusive rapporter om dödlig utgång Arteriovenös fistel Katetertrombos Vaskulärt pseudoaneurysm	Kompartment syndrom ^{a,b}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Epistaxis Hemoptys Faryngeal blödning	Lungblödning Dyspne ^a	
Magtarmkanalen			Gastrointestinal blödning (inklusive hematemes, melena, esofageal blödning och anal blödning) Retroperitoneal blödning Gingival blödning Illamående	Peritoneal blödning Retroperitonealt hematom Kräkning	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Hud och subkutan vävnad		Ekkymos		Utslag Urtikaria	
Muskuloskeleta systemet och bindväv				Ryggsmärta Ljumsksmärta	
Njurar och urinvägar			Hematuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Blödning vid insticksstället Hematom vid Kärtpunktionsstället som är > 5cm Hematom vid Kärtpunktionsstället som är < 5cm		Reaktioner vid injektionsstället (obehag och smärta vid injektionsstället, reaktion vid punktionsstället)	
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer				Reperfusionsskada (inget eller långsamt återflöde) Kontusion	

- Biverkningar som har identifierats i rapporter efter godkännandet för försäljning.
- Kompartmentsyndrom har rapporterats som en komplikation till underarmshematom efter administrering av bivalirudin via den radially åtkomstvägen i rapporter efter godkännandet för försäljning.
- Det finns mer information om stenttrombos i avsnitt 4.8: HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI). Anvisningar om övervakning av akut stenttrombos finns i avsnitt 4.4.
- Avsnitt 4.4 beskriver försiktighetsåtgärder för INR-övervakning när bivalirudin administreras tillsammans med warfarin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

I alla kliniska studier insamlades data om blödning separat från läkemedelsbiverkningar och dessa sammanfattas i tabell 6 tillsammans med blödningsdefinitionerna som användes för respektive studie.

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

Trombocyter, blödningar och koagulation

I HORIZONS-studien var både större och mindre blödningar vanligt förekommande (≥ 1/100 och < 1/10). Incidensen av större och mindre blödningar var signifikant lägre hos patienter som behandlades med bivalirudin jämfört med patienter som behandlades med heparin plus en GP IIb/IIIa-hämmare. Incidensen av större blödningar visas i tabell 6. Större blödningar förekom mest frekvent vid punktionsstället. Den mest frekventa händelsen var ett hematoma på < 5 cm vid punktionsstället.

I HORIZONS-studien rapporterades trombocytopeni hos 26 (1,6 %) bivalirudinbehandlade patienter och hos 67 (3,9 %) patienter som behandlades med heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare. Alla dessa bivalirudinbehandlade patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra, alla utom 1 fick klopidogrel och 15 fick även en GP IIb/IIIa-hämmare.

ACUITY-studien (Patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt [UA/NSTEMI])

Följande data grundar sig på en klinisk prövning av bivalirudin i 13 819 patienter med AKS; 4 612 randomiserades till enbart bivalirudin, 4 604 randomiserades till bivalirudin plus GP IIb/IIIa hämmare och 4 603 randomiserades till antingen ofraktionerat heparin eller enoxaparin plus GPIIb/IIIa hämmare. Biverkningar förekommer mer frekvent hos kvinnor och patienter över 65 års ålder i både bivalirudin- och den heparinbehandlade jämförelsegruppen, jämfört med hos män och yngre patienter.

Ungefär 23,3 % av patienterna som fick bivalirudin upplevde minst en biverkning, och 2,1 % upplevde en läkemedelsrelaterad biverkning. Biverkningar av bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 1.

Trombocyter, blödningar och koagulation

I ACUITY insamlades data om blödningsincidenterna separat från övriga biverkningar.

Större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell, retroperitoneal, intraokulär, blödning vid insticksstället som kräver radiologisk eller kirurgisk åtgärd, hematom vid punktionsstället ≥ 5 cm, minskning av hemoglobinvärdet ≥ 4 g/dl utan identifierad blödningskälla, minskning av hemoglobinvärdet ≥ 3 g/dl med identifierad blödningskälla, re-operation p.g.a. blödning eller transfusion med någon blodprodukt. Mindre blödning definierades som varje observerad blödning som inte uppfyllde kriterierna för en större blödning. Mindre blödningar var mycket vanligt förekommande ($\geq 1/10$) och större blödningar var vanligt förekommande ($\geq 1/100$ och $< 1/10$).

Blödningsfrekvensen för större blödningar visas i tabell 6 för ITT-gruppen och i tabell 7 för per protokoll-gruppen (patienter som fick klopidogrel och acetylsalicylsyra). Både större och mindre blödningar förekommer signifikant mer sällan i gruppen som fick enbart bivalirudin än hos jämförelsegrupperna som fick heparin plus GPIIb/IIIa-hämmare och bivalirudin plus GPIIb/IIIa-hämmare. Liknande minskningar av blödningar observerades hos patienter som fördes över från heparinbaserad behandling till bivalirudin (N=2 078).

Större blödningar förekommer oftast vid artärpunksionsstället. Andra mindre frekventa observerade blödningsställen med mer än 0,1 % (mindre vanligt förekommande) omfattade "annat" punktionsställe, retriperitoneal-, gastrointestinal-, öron-, näsa- eller hals.

Trombocytopeni rapporterades hos 10 bivalirudinbehandlade patienter som deltog i ACUITY-studien (0,1 %). Majoriteten av dessa patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra och klopidogrel, och 6 av de 10 patienterna fick även en GPIIb/IIIa hämmare. Mortaliteten bland dessa patienter var noll.

REPLACE-2-studien (patienter som genomgår PCI)

Följande data är baserade på en klinisk studie med bivalirudin hos 6 000 patienter som genomgick PCI, av vilka hälften behandlades med bivalirudin (REPLACE-2). Biverkningar förekommer oftare hos kvinnor och hos patienter över 65 år både i bivalirudin- och den heparinbehandlade jämförelsegruppen jämfört med hos manliga eller yngre patienter.

Cirka 30 % av de patienter som fick bivalirudin upplevde minst en negativ effekt och 3 % fick en läkemedelsbiverkning. Biverkningarna av bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 1.

Trombocyter, blödningar och koagulation

I REPLACE-2 insamlades data om blödningsincidenterna separat från övriga biverkningar.

Blödningsfrekvensen för större blödningar i intent-to-treat-populationen visas i tabell 6.

Större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning, blodförlust som leder till transfusion av minst två enheter helblod eller erytrocytkoncentrat, eller blödning som ger upphov till en hemoglobinsänkning med mer än 3 g/dl eller en hemoglobinsänkning med mer än 4 g/dl (eller 12 % av hematokritvärdet) utan något

identifierat blödningsställe. Mindre blödning definierades som varje observerad blödningshändelse som inte uppfyllde kriterierna för en större blödning. Mindre blödningar var mycket vanligt förekommande ($\geq 1/10$) och större blödningar var vanligt förekommande ($\geq 1/100$ och $< 1/10$).

Både mindre och större blödningar förekom signifikant mer sällan hos bivalirudin-gruppen än hos jämförelsegruppen som fick heparin plus GPIIb/IIIa-hämmare. Större blödningar förekom oftast vid artärpunktionsstället. Andra mindre frekventa observerade blödningsställen med mer än 0,1 % (mindre vanligt förekommande) blödningar omfattade ”annat” punktionsställe, retroperitonealt, gastrointestinalt, öron-, näsa- eller hals.

Trombocytopeni rapporterades hos 20 bivalirudinbehandlade patienter som deltog i REPLACE-2-studien (0,7 %). Majoriteten av dessa patienter fick samtidigt acetylsalicylsyra och klopidogrel, och 10 av 20 patienter fick även en GP IIb/IIIa-hämmare. Mortaliteten bland dessa patienter var noll.

Akuta kardiella händelser

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

Följande data grundar sig på en klinisk studie av bivalirudin på patienter med STEMI som genomgår primär PCI; 1 800 patienter randomiserades till enbart bivalirudin, 1 802 randomiserades till heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare. Biverkningar rapporterades mer frekvent i gruppen som fick heparin plus GP IIb/IIIa-hämmare än i gruppen som fick enbart bivalirudin.

Totalt 55,1 % av patienterna som fick bivalirudin fick minst en biverkning och 8,7 % fick en läkemedelsrelaterad biverkning. Läkemedelsbiverkningar för bivalirudin är listade efter organsystem i tabell 1. Incidensen av stenttrombos inom de första 24 timmarna var 1,5 % hos patienter som fick bivalirudin jämfört med 0,3 % hos patienter som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare ($p=0,0002$). Två dödsfall inträffade efter akut stenttrombos, 1 i varje studiegrupp. Incidensen av stenttrombos mellan 24 timmar och 30 dagar var 1,2 % hos patienter som fick bivalirudin jämfört med 1,9 % hos patienter som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare ($p=0,1553$). Totalt 17 dödsfall inträffade efter subakut stenttrombos, 3 i bivalirudin-gruppen och 14 i gruppen som fick UHF plus GP IIb/IIIa-hämmare. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvenserna för stenttrombos mellan behandlingsgrupperna vid 30 dagar ($p=0,3257$) och 1 år ($p=0,7754$).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar har överdoseringsfall på upp till 10 gånger rekommenderad dos, rapporterats. Engångs-bolusdoser av bivalirudin på upp till 7,5 mg/kg har också rapporterats. Blödning har observerats i vissa rapporter om överdosering.

I händelse av en överdos ska behandling med bivalirudin omgående avbrytas och patienten övervakas noggrant avseende tecken på blödning.

Vid en större blödning ska behandling med bivalirudin omedelbart avbrytas. Det finns ingen känd antidot mot bivalirudin, men bivalirudin är hemodialysbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombosmedel, direkt trombinhämmande medel
ATC-kod: B01AE06.

Verkningsmekanism

Bivalirudin Reig Jofre innehåller bivalirudin, en direkt och specifik trombinhämmare som binder både till det anjonbindande och det katalytiska bindningstället hos cirkulerande och koagelbundet trombin.

Trombin spelar en central roll i den trombotiskaprocessen genom att klyva fibrinogen till fibrinmonomer och aktivera faktor XIII till faktor XIIIa, vilket gör det möjligt för fibrin att utveckla en kovalent tvärbunden ram som stabiliserar koaglet. Trombin aktiverar även faktorerna V och VIII, vilket främjar fortsatt trombingenerering och aktiverar trombocyter, vilket stimulerar aggregation och frisättning av granula. Bivalirudin hämmar var och en av dessa trombineffekter.

Bindningen av bivalirudin till trombin, och följaktligen dess aktivitet, är reversibel eftersom trombin långsamt klyver bivalirudinbindningen, Arg₃-Pro₄, vilket leder till att funktionen hos trombinets aktiva säte återställs. Således verkar bivalirudin initialt som en icke-kompetitiv trombinhämmare men övergår över tid till att bli en kompetitiv hämmare som gör det möjligt för initialt hämmade trombinmolekyler att interagera med andra koagulationssubstrat, och till koagulation när så krävs.

In vitro studier har visat att bivalirudin hämmar både lösligt (fritt) och koagelbundet trombin. Bivalirudin förblir aktivt och neutraliseras inte av produkter från trombocyternas frisättningsreaktion.

In vitro studier har också visat att bivalirudin förlänger den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT), trombintiden (TT) och protrombintiden (PT) hos normal human plasma på ett koncentrationsberoende sätt och att bivalirudin inte inducerar ett trombocyttaggregationssvar mot serum från patienter med en anamnes på heparininducerat trombocytopeni- och trombosyndrom (HIT/HITTS).

Hos friska frivilliga och patienter uppvisar bivalirudin en dos- och koncentrationsberoende antikoagulationsaktivitet, vilket visar sig i en förlängning av ACT, aPTT, PT, INR och TT. Intravenös administrering av bivalirudin ger mätbar antikoagulation inom minuter.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av bivalirudin kan utvärderas med hjälp av mätningar av antikoagulationen, inklusive ACT. ACT-värdet korrelerar positivt till dosen och plasmakoncentrationen av administrerat bivalirudin. Data från 366 patienter tyder på att ACT förblir opåverkad av samtidig behandling med en GPIIb/IIIa-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har bivalirudin visats ge adekvat antikoagulation under PCI-ingrepp.

HORIZONS-studien (patienter med STEMI som genomgår primär PCI)

HORIZONS-studien var en prospektiv, tvåarmad, enkelblind, randomiserad multicenterstudie för att fastställa säkerhet och effekt av bivalirudin till patienter med STEMI som genomgår en primär PCI-strategi med stentimplantation med antingen en paklitaxelulerande stent med långsam frisättning (TAXUS™) eller en i övrigt identisk metallstent utan beläggning (Express2™). Totalt 3 602 patienter randomiserades till att få antingen bivalirudin (1 800 patienter) eller ofraktionerat heparin plus en GP IIb/IIIa-hämmare (1 802 patienter). Alla patienter fick acetylsalicylsyra och klopidogrel och dubbelt så många patienter (cirka 64 %) fick en startdos på 600 mg klopidogrel än en startdos på 300 mg klopidogrel. Cirka 66 % av patienterna förbehandlades med ofraktionerat heparin.

Bivalirudindosen som användes i HORIZONS var densamma som användes i REPLACE-2 (bolusdos på 0,75 mg/kg följt av en infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme). Totalt 92,9 % av de behandlade patienterna genomgick primär PCI som primär behandlingsstrategi.

Analysen och resultaten för HORIZONS-studien efter 30 dagar för hela populationen (ITT) presenteras i tabell 2. Resultaten efter 1 år överensstämde med resultaten efter 30 dagar.

Blödningsdefinitioner och resultat från HORIZONS-studien visas i tabell 6.

Tabell 2. Resultat från HORIZONS-studien efter 30 dagar (intent-to-treat-populationen)

Resultatmått	Bivalirudin (%)	Ofraktionerat heparin + GP IIb/IIIa-hämmare (%)	Relativ risk [95 % CI]	p-värde*
	N = 1 800	N = 1 802		
Kombinerat efter 30 dagar				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Större blödning ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Ischemiska komponenter				
Dödsfall oavsett orsak	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Ischemisk målkärlsrevaskularisering	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Stroke	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Superioritets-p-värde.

¹MACE (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events) definierades som förekomsten av något av följande; dödsfall, reinfarkt, stroke eller ischemisk målkärlsrevaskularisering.

²Större blödning definierades med användning av ACUITY-blödningsskalan.

ACUITY-studien (patienter med instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt [UA/NSTEMI])

ACUITY-studien var en prospektiv, randomiserad, öppen studie av bivalirudin med eller utan GP IIb/IIIa hämmare (arm B respektive arm C) jämfört med ofraktionerat heparin eller enoxaparin med GP IIb/IIIa hämmare (arm A) i 13 819 patienter med högrisk AKS.

I ACUITY-studiens arm B och C var den rekommenderade dosen av bivalirudin en initial intravenös bolusdos på 0,1 mg/kg efter randomiseringen åtföljt av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,25 mg/kg/timme under angiografien, eller efter kliniskt behov.

Patienter som genomgick en PCI fick ytterligare en intravenös bolusdos på 0,5 mg/kg bivalirudin och hastigheten av den intravenösa infusionen ökades till 1,75 mg/kg/timme.

I ACUITY-studiens arm A gavs ofraktionerat heparin (UFH) eller enoxaparin enligt relevanta riktlinjer för behandling av AKS-patienter med instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt. Patienter i arm A och B randomiserades även till att få en GPIIb/IIIa hämmare antingen omedelbart vid randomiseringen ("up-front", före angiografen) eller i samband med PCI. Totalt 356 (7,7 %) av patienterna som randomiserades till arm C fick även en GPIIb/IIIa hämmare.

Högriskegenskaper bland patienterna i ACUITY populationen som krävde angiografi inom 72 timmar fördelades mellan de tre behandlingsarmarna. Cirka 77 % av patienterna hade återkommande ischemi, cirka 70 % hade dynamiska EKG-förändringar eller förhöjda kardiella biokemiska markörer, cirka 28 % hade diabetes och cirka 99 % av patienterna genomgick angiografi inom 72 timmar.

Efter angiografisk bedömning remitterades patienterna till antingen medicinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Ytterligare trombocythämmande behandling som användes i studien omfattade acetylsalicylsyra och klopidogrel.

Den primära analysen och resultaten i ACUITY efter 30 dagar och 1 år för hela (intent-to-treat) populationen och för de patienter som fick acetylsalicylsyra och klopidogrel enligt protokoll (före angiografi och före PCI) presenteras i tabell 3 och 4.

Tabell 3. ACUITY-studien; 30 dagars och 1-års skillnad i risk för kombinerat ischemiskt effektmått och de enskilda komponenterna för den totala intent-to-treat populationen.

	Total population (intent-to-treat)				
	Arm A UFH/enox +GPIIb/IIIa hämmare (N=4 603) %	Arm B bival +GPIIb/IIIa hämmare (N=4 604) %	B – A Risk skillnad (95 % KI)	Arm C bival enbart (N=4 612) %	C – A Risk skillnad (95 % KI)
30 dagar					
Kombinerat ischemiskt effektmått	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Död	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Hjärtinfarkt	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Oplanerad revascularisering	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 år					
Kombinerat ischemiskt effektmått	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Död	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Hjärtinfarkt	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Oplanerad revascularisering	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabell 4. ACUITY-studien; 30 dagars och 1-års skillnad i risk för kombinerat ischemiskt

effektmaß och de enskilda komponenterna för patienter som fick acetylsalicylsyra och klopidogrel enligt protokoll*

	Patienter som fick acetylsalicylsyra & klopidogrel enligt protokoll*				
	Arm A UFH/enox +GPIIb/IIIa hämmare (N=2 842) %	Arm B bival +GPIIb/IIIa hämmare (N=2 924) %	B – A Risk skillnad (95% KI)	Arm C bival enbart (N=2 911) %	C – A Risk skillnad (95% KI)
30 dagar					
Kombinerat ischemiskt effektmaß	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38))	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Död	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60))	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Hjärtinfarkt	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Oplanerad revaskularisering	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 år					
Kombinerat ischemiskt effektmaß	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Död	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	0,36 (-1,31, 0,59)
Hjärtinfarkt	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Oplanerad revaskularisering	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*klopidogrel pre-angiografi eller pre-PCI

30-dagarsresultat av blödningsförekomst enligt kriterierna i ACUITY-skalan respektive enligt TIMI-skalan för intent-to-treat-populationen presenteras i tabell 6. Incidensen av blödningsincidenter enligt både ACUITY-skalan och TIMI-skalan upp till dag 30 för per protokoll-populationen presenteras i tabell 7. Fördelen med bivalirudin jämfört med UHF/enoxaparin plus GP IIb/IIIa-hämmare i termer av blödningsincidenter observerades endast i gruppen som fick bivalirudin som monoterapi.

REPLACE-2-studien (patienter som genomgår PCI)

30-dagarsresultaten baserade på fyrdubbla och tredubbla resultatmått från en randomiserad, dubbelblind studie med över 6 000 patienter som genomgick PCI (REPLACE-2), visas i tabell 5. Blödningsdefinitioner och resultat från REPLACE-2 visas i tabell 6.

Tabell 5. REPLACE-2-studien: 30-dagarsresultat (intent-to-treat-och per protokoll-populationer)

Resultatmått	Intent-to-treat		Per protokoll	
	bivalirudin (N=2 994) %	heparin + GP IIb/IIIa-hämmare (N=3 008) %	bivalirudin (N=2 902) %	heparin + GP IIb/IIIa-hämmare (N=2 882) %
Fyrdubbelt kombinerat effektmått	9,2	10,0	9,2	10,0
Tredubbelt kombinerat effektmått*	7,6	7,1	7,8	7,1
Faktorer:				
Död	0,2	0,4	0,2	0,4
Hjärtinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Större blödning** (baserad på andra kriterier än TIMI – se avsnitt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Akut revaskularisering	1,2	1,4	1,2	1,3

* utesluter större blödning

**p<0,001

Tabell 6. Frekvenser av större blödning i kliniska prövningar av bivalirudin med 30 dagar resultatmått för intent-to-treat-populationen.

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/IIIa-hämmare (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIahämmare (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 3 008	N = 4 603	N = 1 802
Större blödning enligt protokollet	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Större (icke-CABG) blödning enligt TIMI	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹ Enoxaparin användes som komparator enbart i ACUITY.

Tabell 7. ACUITY-studien; blödningsincidenter upp till dag 30 för patientpopulationen som fick acetylsalicylsyra och klopidogrel enligt protokollet*

	UFH/enox+GP IIb/IIIahämmare (N= 2 842) %	Bival+GP IIb/IIIahämmare (N=2 924)%	Enbart bival. (N=2 911) %
Större blödning enligt ACUITY-skalan	5,9	5,4	3,1
Större blödning enligt TIMI-skalan	1,9	1,9	0,8

*klopidogrel före angiografi eller före PCI

Blödningsdefinitioner

REPLACE-2: större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning, blodförlust som ledde till en transfusion av minst två enheter helblod eller packade röda blodceller, eller blödning som ledde till ett hemoglobinfall på mer än 3 g/dl, eller ett hemoglobinfall på mer än 4 g/dl (eller 12 % av hematokrit) utan identifierad blödningskälla.

ACUITY: större blödning definierades som förekomst av något av följande: intrakraniell, retroperitoneal, intraokulär, blödning vid insticksstället som kräver radiologisk eller kirurgisk åtgärd, hematoma vid punktionsstället ≥ 5 cm i diameter, minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 4 g/dl utan identifierad blödningskälla, minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 3 g/dl med identifierad blödningskälla, re-operation p.g.a. blödning, transfusion med någon blodprodukt. Större blödning i HORIZONS-studien definierades också med ACUITY-skalan. TIMI: större blödning definierades som intrakraniell blödning eller minskning av hemoglobinvärdet med ≥ 5 g/dl.

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) och heparininducerad trombocytopeni-trombosyndrom (HIT/HITTS)

Kliniska studier av ett mindre antal patienter har gett begränsad information om användningen av bivalirudin hos patienter med HIT/HITTS.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bivalirudins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats och funnits vara linjära hos patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI) och patienter med AKS.

Absorption

Biotillgängligheten av bivalirudin för intravenös användning är fullständig och omedelbar. Bivalirudins genomsnittliga koncentration vid steady-state efter en konstant intravenös infusion om 2,5 mg/kg/timme är 12,4 mikrog/ml.

Distribution

Bivalirudin distribueras snabbt mellan plasma och extracellulär vätska. Distributionens steady state-volym är 0,1 l/kg. Bivalirudin binder inte till plasmaproteiner (förutom trombin) eller till röda blodkroppar.

Metabolism

I egenskap av peptid förväntas bivalirudin genomgå katabolism till de ingående aminosyrorna med efterföljande recirkulering i kroppen. Bivalirudin metaboliseras av proteaser, inklusive trombin. Den primära metaboliten som är en följd av klyvningen av Arg³-Pro⁴-bindningen i N-terminalsekvensen av trombin är inte aktiv på grund av förlust av affinitet till trombinets katalytiska bindningsställe. Cirka 20 % av bivalirudinet utsöndras oförändrat i urinen.

Eliminering

Tidskoncentrationsprofilen efter intravenös administrering är väl beskriven i en två-kompartiment-modell. Eliminering följer en första ordningens kinetik med en slutlig halveringstid på 25 ± 12 minuter hos patienter med normal njurfunktion. Motsvarande clearance är cirka $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Leverinsufficiens

Bivalirudins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion men förväntas inte påverkas, eftersom bivalirudin inte metaboliseras av leverenzymmer, som till exempel cytokrom P-450-isozymer.

Njurinsufficiens

Bivalirudins systemiska clearance minskar med den glomerulära filtreringshastigheten (GFR). Bivalirudins clearance är ungefär densamma hos patienter med normal njurfunktion som hos dem med lätt nedsatt njurfunktion. Clearance minskar med cirka 20 % hos patienter med måttlig eller svår nedsatt njurfunktion och med 80 % hos dialysberoende patienter (tabell 8).

Tabell 8. Farmakokinetiska parametrar för bivalirudin hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion.

Njurfunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halveringstid (minuter)
Normal njurfunktion (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Lätt nedsatt njurfunktion (60–89 ml/min)	3,4	22
Måttligt nedsatt njurfunktion (30–59 ml/min)	2,7	34
Svårt nedsatt njurfunktion (10–29 ml/min)	2,8	57
Dialysberoende patienter (som ej får dialys)	1,0	3,5 timmar

Äldre

Farmakokinetiken har utvärderats hos äldre patienter som en del av en renal farmakokinetikstudie. Dosjusteringar för denna åldersgrupp ska baseras på njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Kön

Det föreligger inga könsskillnader i bivalirudins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data visar inga särskilda risker för människor baserat på gängse säkerhetsstudier, farmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet eller reproduktionstoxicitet.

Toxicitet hos djur vid upprepad eller kontinuerlig exponering (1 dag till 4 veckor vid exponeringsnivåer på upp till 10 gånger den kliniska plasmakoncentrationen vid steady state) begränsades till förstärkta farmakologiska effekter. En jämförelse av studierna med engångsdoser och upprepade doser visade att toxicitet främst kunde hänföras till exponeringens duration. Alla oönskade effekter, primära och sekundära, till följd av förstärkt farmakologisk aktivitet var reversibla.

Biverkningar p.g.a. förlängd fysiologisk stress som svar på ett icke-homeostatiskt koagulationstillstånd kunde inte ses efter en kort exponering som var jämförbar med den vid klinisk användning, även vid mycket högre doser.

Bivalirudin är avsett för kortvarig administrering och därför finns det inte några data att tillgå avseende bivalirudins karcinogena potential vid långtidsanvändning. Bivalirudin var emellertid inte mutagen eller klastogen i standardanalyser för sådana effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumhydroxidlösning (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Följande läkemedel bör inte administreras i samma intravenösa kateter som bivalirudin, eftersom de ger upphov till dim- och mikropartikelbildning, eller kraftiga utfällningar: alteplas, amiodaronhydroklorid, amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, proklorperazinedisylat, reteplas, streptokinas och vankomycinhydroklorid.

Följande sex läkemedel visar inkompatibiliteter i doskoncentration med bivalirudin. Tabell 9 är en sammanställning av kända kompatibla och inkompatibla koncentrationer av dessa föreningar. Läkemedlen som är inkompatibla med bivalirudin vid högre koncentrationer är: dobutaminhydroklorid, famotodin, haloperidollaktat, labetalolhydroklorid, lorazepam och prometazinhydroklorid.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Tabell 9. Läkemedel med inkompatibla doskoncentrationer gentemot bivalirudin.

Läkemedel med inkompatibla doskoncentrationer	Kompatibla koncentrationer	Inkompatibla koncentrationer
Dobutaminhydroklorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollaktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolhydroklorid	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazinhydroklorid	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Färdigberett koncentrat: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 2–8 °C. Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Spädd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25 °C. Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart, om inte öppning/beredning/spädning har skett på ett sätt som utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och lagringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bivalirudin Reig Jofre tillhandahålls som ett frystorkat pulver i 10 ml injektionsflaska av glas (typ I) för engångsbruk försluten med en klorbutylgummipropp och förseglad med aluminiumförslutning och flip-off lock.

Förpackningsstorlek: 2 och 10 injektionsflaskor

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning

Aseptiska förhållanden ska iakttas vid beredning och administrering av Bivalirudin Reig Jofre.

Tillsätt 5 ml sterilt vatten för injektionsvätska till en injektionsflaska av Bivalirudin Reig Jofre och snurra varsamt tills allt löst sig och lösningen är klar.

Dra upp 5 ml från injektionsflaskan och späd ytterligare i en total volym om 50 ml med 5 % glukoslösning för injektion eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion för att erhålla en slutlig koncentration om 5 mg/ml bivalirudin.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning. Lösningar som innehåller partiklar ska inte användas.

Det färdigberedda koncentratet/spädda lösningen ska vara en klar till lätt opalescent, färglös till lätt gul lösning.

Upplösning av pulvret kan ta upp till 3 till 4 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán 10
08970 Sant Joan Despí- Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32932

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-01-28/2020-11-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-12

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla kansallinen viranomaisen kotisivuilta www.fimea.fi