

1. IME ZDRAVILA

Bivalirudin Accord 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 mg bivalirudina.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 50 mg bivalirudina.

Po redčenju 1 ml vsebuje 5 mg bivalirudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrij – manj kot 1 mmol (23 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje (prašek za koncentrat).

Sterilen, bel ali sivo bel liofiliziran prašek.

Rekonstituirani koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Razpon pH je med 4,6 in 6,0 in razpon osmolalnosti je med 250 in 450 mOsmol/kg rekonstituirane raztopine (koncentracija 50 mg/ml).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bivalirudin Accord je indicirano kot antikoagulant pri odraslih bolnikih, pri katerih se bo izvedla perkutana koronarna intervencija (PCI), kot tudi pri bolnikih z miokardnim infarktom z zvišanjem intervala ST (STEMI), pri katerih se bo izvedla PCI.

Zdravilo Bivalirudin Accord se uporablja tudi za zdravljenje bolnikov z nestabilno angino (UA) / miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (NSTEMI), pri katerih je načrtovana urgentna ali zgodnja intervencija.

Zdravilo Bivalirudin Accord je treba dajati z acetilsalicilno kislino in klopidogrelom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Bivalirudin Accord naj daje zdravnik, ki ima izkušnje bodisi z zdravljenjem akutnega koronarnega sindroma ali s postopki koronarne intervencije.

Odmerjanje

Bolniki, ki bodo imeli PCI, vključno s primarno PCI

Priporočeni odmerek bivalirudina pri bolnikih, pri katerih se bo izvedla PCI, je intravenski bolus 0,75 mg/kg telesne mase, ki mu takoj sledi intravensko infundiranje s hitrostjo 1,75 mg/kg telesne mase/h vsaj v času trajanja postopka. Infundiranje 1,75 mg/kg telesne mase/h se lahko nadaljuje še največ 4 ure po PCI in nato še, v skladu s kliničnimi potrebami, 4–12 ur z infundiranjem zmanjšane

odmerka 0,25 mg/kg/h. Pri bolnikih s STEMI je treba infundiranje 1,75 mg/kg telesne mase/h nadaljevati še največ 4 ure po PCI in nato še, v skladu s kliničnimi potrebami, 4–12 ur z infundiranjem zmanjšane odmerka 0,25 mg/kg/h (glejte poglavje 4.4).

Bolniki po osnovni PCI morajo biti pod strogim nadzorom glede kakršnih koli znakov in simptomov, ki bi kazali na srčno ishemijo.

Bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (UA/NSTEMI)

Priporočeni odmerek bivalirudina pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS), ki se zdravijo z zdravili, je 0,1 mg/kg kot intravenski bolus, ki mu sledi infundiranje 0,25 mg/kg/h. Pri bolnikih, ki bodo v nadaljnji zdravstveni obdelavi, lahko nadaljujete z infuzijo 0,25 mg/kg/h, do 72 ur. Če je bolnik, ki se zdravi z zdravili, napoten na PCI, je treba dati dodatni bolus 0,5 mg/kg bivalirudina pred postopkom, hitrost infundiranja pa čez celoten čas postopka povečati na 1,75 mg/kg/h.

Po PCI lahko nadaljujete z dajanjem zmanjšane infuzijskega odmerka 0,25 mg/kg/h, v trajanju 4 do 12 ur, v skladu s kliničnimi potrebami.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka koronarne arterijske premostitve (CABG – »coronary artery bypass graft«) brez uporabe črpalke, je treba uporabljati intravensko infuzijo bivalirudina do začetka kirurškega posega. Tik pred izvedbo kirurškega posega je treba injicirati 0,5 mg/kg bolusni odmerek, čemur sledi intravensko infundiranje 1,75 mg/kg/h, ki poteka med posegom.

Pri bolnikih, ki bodo deležni kirurškega postopka CABG ob uporabi črpalke, morate z intravensko infuzijo bivalirudina nadaljevati do 1 ure pred operacijo, po postopku pa infuzijo prekiniti in bolnika zdraviti z nefrakcioniranim heparinom (UFH).

Da bi zagotovili ustrezno dajanje bivalirudina, je treba pred dajanjem popolnoma raztopljeno, rekonstituirano in razredčeno zdravilo temeljito zmešati (glejte poglavje 6.6). Bolusni odmerek je treba dati s hitrim intravenskim vbrizgom, da celotni bolusni odmerek doseže bolnika pred začetkom postopka.

Da se zagotovi stalna infuzija zdravila po infuziji bolusa, morajo biti intravenske infuzijske linije napolnjene z bivalirudinom.

Odmerek infuzije je treba sprožiti takoj po bolusnem odmerku, zagotoviti, da infundirani odmerek doseže bolnika pred postopkom, ter zagotoviti neprekinjeno dajanje med trajanjem postopka. Varnost in učinkovitost bolusnega odmerka bivalirudina brez poznejše infuzije niso ocenjevali in ni priporočen, tudi če se načrtuje kratek postopek PCI.

Kot znak, da je bolnik prejel bivalirudin, se lahko uporablja zvečan aktivirani čas strjevanja krvi (ACT, *activated clotting time*).

Vrednost ACT 5 minut po bolusu bivalirudina je povprečno 365 +/- 100 sekund. Če je 5-minutni ACT manjši od 225 sekund, bolniku odmerite drugi bolusni odmerek 0,3 mg/kg.

Ko vrednost ACT preseže 225 sekund, nadaljnji nadzor ni potreben, če je infuzijski odmerek 1,75 mg/kg/h dan pravilno.

Kjer ni opaziti zadostnega zvečanja ACT, je treba upoštevati možnosti napake pri dajanju zdravila, na primer nezadostno mešanje zdravila Bivalirudin Accord ali okvare na intravenski opremi.

Arterijsko iglo lahko odstranite dve uri po končani infuziji bivalirudina brez nadaljnega nadzora antikoagulacije.

Uporaba z drugimi antikoagulanti:

Pri bolnikih s STEMI, pri katerih se bo izvedla primarna PCI, mora standardna predhospitalizacijska terapija vključevati klopidoarel, lahko pa vključuje tudi zgodnjo uporabo UFH (glejte poglavje 5.1).

Bolniki lahko začnejo prejemati zdravilo Bivalirudin Accord 30 minut po prekinitvi intravenskega dajanja nefrakcioniranega heparina ali 8 ur po prekinitvi subkutanega dajanja heparina z nizkomolekularno maso.

Zdravilo Bivalirudin Accord lahko uporabljate v kombinaciji z zaviralcem GP IIb/IIIa. Za podrobne podatke glede uporabe bivalirudina z ali brez zaviralca GP IIb/IIIa glejte poglavje 5.1.

Ledvična insuficienca

Bivalirudin Accord je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in dializnih bolnikih (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka pri AKS (0,1 mg/kg za bolus/infuzija 0,25 mg/kg/h) ni treba prilagajati.

Bolniki z zmerno okvaro ledvic (GFR 30–59 ml/min), ki prestajajo PCI (ne glede na to, ali se zaradi AKS zdravijo z bivalirudinom ali ne), bi morali prejemati nižji infuzijski odmerek, ki je 1,4 mg/kg/h. Bolusnega odmerka ne bi smeli spreminjati glede na odmerjanje, opisano pri AKS ali PCI zgoraj.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati klinične znake krvavitve med PCI, saj je očistek bivalirudina pri teh bolnikih zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

Če je 5-minutni ACT manj kot 225 sekund, bolniku dajte drugi bolusni odmerek 0,3 mg/kg in 5 minut po drugem bolusnem odmerku ponovno preverite ACT.

Kjer ni opaziti zadostnega zvečanja ACT, je treba upoštevati možnosti napake pri dajanju zdravila, na primer nezadostno mešanje zdravila Bivalirudin Accord ali okvare na intravenski opremi.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerkov ni potrebna. Farmakokinetične študije kažejo, da je jetrna presnova bivalirudina omejena, zato varnost in učinkovitost bivalirudina pri bolnikih z jetrno okvaro nista bili posebej preučeni.

Starejša populacija

Pri starejši populaciji je potrebno biti pozoren zaradi tveganja za povečano krvavitev zaradi s starostjo povezanega slabšega delovanja ledvic. Prilagajanje odmerkov za to starostno skupino se naredi glede na stanje delovanja ledvic.

Pediatrična populacija

Trenutno ni indikacij za uporabo zdravila Bivalirudin Accord pri otrocih, mlajših od 18 let, priporočil o odmerjanju pa ni mogoče dati. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2

Način uporabe

Zdravilo Bivalirudin Accord je namenjeno intravenski uporabi.

Zdravilo Bivalirudin Accord je potrebno najprej rekonstituirati v raztopino s 50 mg/ml bivalirudina. Rekonstituirano raztopino je treba nadalje razredčiti v skupno prostornino 50 ml, da je končna koncentracija bivalirudina 5 mg/ml.

Rekonstituirano in razredčeno zdravilo je treba pred uporabo temeljito zmešati. Rekonstituirana/razredčena raztopina bo bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumene barve.

Zdravilo Bivalirudin Accord se daje v obliki začetnega bolusa (s hitrim i.v. infundiranjem), ki mu sledi režim intravensko infundiranje.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Bivalirudin Accord je kontraindiciran pri bolnikih z:

- znano preobčutljivostjo na bivalirudin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali hirudine.
- aktivno krvavitvijo ali povečanim tveganjem za krvavitve zaradi motenj hemostaze ali trajnih motenj koagulacije ali obojega.
- resno nenadzorovano hipertenzijo
- subakutnim bakterijskim endokarditisom.
- hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in dializnih bolnikih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bivalirudin Accord ni namenjen intramuskularni uporabi. Zdravila ne dajajte intramuskularno.

Krvavitev

Med zdravljenjem bodite pozorni na simptome in znake krvavitve pri bolnikih, še posebej, če bivalirudin kombinirate z drugim antikoagulacijskim zdravilom (glejte poglavje 4.5). Čeprav do krvavitve zaradi bivalirudina večinoma pride na mestu arterijske punkcije pri bolnikih med PCI, lahko med terapijo pride do krvavitve na katerem koli mestu. Nepojasnjeno znižanje hematokrita, hemoglobina ali krvnega tlaka lahko kaže na krvavitev. V primeru krvavitve ali suma na krvavitev prekinite zdravljenje.

Antidota za bivalirudin ne poznamo, vendar njegovi učinki hitro popustijo ($T_{1/2}$ je 35 do 40 minut).

Podaljšane infuzije bivalirudina po PCI v priporočenih odmerkih niso bile povezane s povečano pogostostjo krvavitev (glejte poglavje 4.2).

Sočasno dajanje z inhibitorji trombocitov ali drugimi antikoagulacijskimi zdravili

Pri kombinirani uporabi zdravil proti koagulaciji se lahko pričakuje povečanje tveganja krvavitev (glejte poglavje 4.5). Če bivalirudin kombinirate z inhibitorjem trombocitov ali antikoagulacijskim zdravilom, morate redno spremljati klinične in biološke parametre hemostaze.

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in jih zdravite z bivalirudinom, morate po koncu zdravljenja za zagotovitev vrnitve bivalirudina na ravni pred zdravljenjem razmisliti o opazovanju po mednarodno umerjenemu razmerju (INR).

Preobčutljivost

Pri kliničnih preskušanjih so bile občasno opažene preobčutljivostne reakcije (> 1/1.000 do < 1/100). Opravite potrebne priprave za odpravo le-teh. Bolnike poučite o prvih znakih preobčutljivostnih reakcij, kot so izpuščaji, generalizirana koprivnica, tiščanje v prsnem košu, sopenje, hipotenzija in

anafilaksija. V primeru šoka uporabite trenutno veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka. V izkušnjah v obdobju trženja so zelo redko poročali o primerih anafilaksije (< 1/10.000), vključno z anafilaktičnim šokom s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Pozitivna protitelesa proti bivalirudinu zaradi zdravljenja so redka in niso povezana s kliničnimi dokazi alergijske ali anafilaktične reakcije. Bodite pozorni pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z lepirudinom in so razvili protitelesa proti lepirudinu.

Akutna tromboza stenta

Akutna tromboza stenta (< 24 ur) se pojavlja pri bolnikih s STEMI, pri katerih se izvaja primarna PCI in je bila izvedena revaskularizacija prizadete žile (TVR) (glejte poglavji 4.8 in 5.1). V večini teh primerov ni prišlo do smrtnega izida. To povečano tveganje za akutno trombozo stenta so opazili v prvih 4 urah po koncu postopka pri bolnikih, ki so prekinili infuzijo bivalirudina na koncu postopka ali nadaljevali infuzijo z zmanjšanim odmerkom 0,25 mg/kg/h (glejte poglavje 4.2). Bolniki morajo vsaj 24 ur ostati v oskrbi, kjer jih lahko oskrbijo, če pride do ishemičnih zapletov in kjer jih po primarni PCI pozorno spremljajo glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokardno ishemijo.

Brahiterapija

Med gama brahiterapevtskimi postopki z bivalirudinom je bila med postopkom opažena tvorba trombusa.

Med beta brahiterapevtskimi postopki zdravilo Bivalirudin Accord uporabljajte previdno.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcijske študije so bile izvedene z inhibitorji krvnih ploščic, vključno z acetilsalicilno kislino, tiklopidinom, klopidogetrom, abciksimabom, eptifibatidom ali tirofibanom. Rezultati ne nakazujejo farmakodinamičnih interakcij s temi zdravili.

Ker poznamo njihov mehanizem delovanja, lahko pri skupni uporabi antikoagulantov (heparin, varfarin, trombolitiki ali zaviralci krvnih ploščic) pričakujemo povečano tveganje za krvavitve.

Če bivalirudin uporabljate v kombinaciji z zaviralcem krvnih ploščic ali antikoagulantom, redno nadzorujte klinične in biološke parametre hemostaze.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi bivalirudina pri nosečnicah oziroma so ti omejeni. Študije na živalih niso zadostne z obzirom na učinke na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Bivalirudin Accord ne uporabljajte med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z bivalirudinom.

Dojenje

Ni jasno, ali se bivalirudin izloča v materino mleko. Zdravilo Bivalirudin Accord dajajte doječim materam previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Bivalirudin Accord nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

- Najpogostejši resni in smrtni neželeni učinki so večje krvavitve (krvavitev na mestu aplikacije in izven mesta aplikacije, vključno z možgansko krvavitvijo) in preobčutljivost, vključno z anafilaktičnim šokom. Redko so poročali o trombozi koronarne arterije in trombozi z miokardnim infarktom ter o trombozi katetra. Napake pri dajanju zdravila lahko privedejo do tromboze, ki se konča s smrtjo.
- Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, se z uporabo bivalirudina INR poveča.

Seznam neželenih učinkov je naveden v preglednici

Neželeni učinki bivalirudina iz preskušanj HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 in izkušenj v obdobju trženja so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih.

Preglednica 1. Neželeni učinki bivalirudina iz preskušanj HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 in izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		znižane vrednosti hemoglobina	trombocitopenija, anemija	Povečan INR ^d	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, vključno z anafilaktično reakcijo in šokom, vključno s poročili o smrtnem izidu		
Bolezni živčevja			glavobol	možganska krvavitev	
Očesne bolezni				intraokularna krvavitev	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				ušesna krvavitev	
Srčne bolezni				miokardni infarkt, srčna tamponada, perikardialna krvavitev, tromboza	

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)
				koronarne arterije, angina pectoris, bradikardija, ventrikularna tahikardija, bolečine v prsnem košu	
Žilne bolezni	manjša krvavitev kjerkoli	večja krvavitev kjerkoli, vključno s poročili o smrtnem izidu	hematom, hipotenzija	tromboza koronarnega stenta, vključno s poročili o smrtnem izidu ^c , tromboza, vključno s poročili o smrtnem izidu, arteriovena fistula, tromboza katetra, žilna psevdoanevrizma	utesnitveni sindrom ^{a, b}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epitaksa, hemoptiza, faringealna krvavitev	pulmonalna krvavitev, dispneja ^a	
Bolezni prebavil			gastrointestinalna krvavitev (vključno s hematemezo, meleno, ezofagealno krvavitvijo, analno krvavitvijo), retroperitonealna krvavitev, gingivalna krvavitev, navzea	peritonealna krvavitev, retroperitonealni hematomi, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		ekhimioza		izpuščaji, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				bolečine v hrbtu, bolečine v dimljah	
Bolezni sečil			hematurija		

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < $1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do < $1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do < $1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		krvavitev na mestu aplikacije, hematoma na mestu žilnega vboda ≥ 5 cm, hematoma na mestu žilnega vboda < 5 cm		reakcije na mestu injiciranja (nelagodje na mestu injiciranja, bolečine na mestu injiciranja, reakcije na mestu vboda)	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				reperfuzijska poškodba (brez ponovne vzpostavitve pretoka ali počasna ponovna vzpostavitve pretoka), kontuzija	

- Neželeni učinki, opaženi v okviru izkušenj v obdobju trženja
- O utesnitvenem sindromu so poročali kot o komplikaciji hematoma podlakti, do katere je prišlo po aplikaciji bivalirudina po radialni poti v okviru izkušenj v obdobju trženja
- Dodatne informacije glede tromboze stenta najdete v poglavju 4.8: Preskušanje HORIZONS (zdravljenja bolnikov s STEMI, pri katerih je bila izvedena PCI). Za navodila glede spremljanja akutne tromboze stenta glejte tudi poglavje 4.4.
- Poglavje 4.4 opisuje previdnostne ukrepe za spremljanje INR, ko se bivalirudin daje sočasno z varfarinom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

V vseh kliničnih študijah so bili podatki o krvavitvah pridobljeni ločeno od neželenih učinkov ter so predstavljeni v preglednici 6, skupaj z definicijami krvavitve, uporabljenih pri vsaki študiji.

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s STEMI, pri katerih se izvede primarna PCI)

Trombociti, krvavitve in koagulacija

V študiji HORIZONS so se večje in manjše krvavitve pojavile pogosto ($\geq 1/100$ do < $1/10$). Pogostnost večjih in manjših krvavitve je bila manjša pri bolnikih, zdravljenih z bivalirudinom, kot pri bolnikih, zdravljenih s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Pogostnost manjših krvavitve je prikazana v preglednici 6. Večje krvavitve so se pogosteje pojavile na mestu vboda. Najpogostejši neželeni učinek je bil hematoma < 5 cm na mestu vboda.

O trombocitopeniji so pri bolnikih, ki so sodelovali pri študiji HORIZONS, poročali pri 26 bolnikih (1,6 %), ki so jih zdravili z bivalirudinom, ter pri 67 (3,9 %) bolnikih, ki so bili zdravljeni s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Vsi bolniki, ki so se zdravili z bivalirudinom, so prejeli hkrati acetisalicilno kislino, vsi razen 1 so prejeli klopidogrel, 15 pa jih je prejelo tudi zaviralec GP IIb/IIIa.

Študija ACUITY (Bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (UA/NSTEMI))

Naslednji podatki temeljijo na klinični študiji z bivalirudinom pri 13.819 bolnikih z AKS, od katerih so jih 4.612 randomizirali v skupino, ki je prejela le bivalirudin, 4.604 jih je bilo randomiziranih v skupino, ki je prejela bivalirudin skupaj z inhibitorjem GP IIb/IIIa, 4.603 pa jih je bilo randomiziranih v skupino z nefrakcioniranim heparinom ali enoksaparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. V primerjalnih skupinah, ki so jo zdravili tako z bivalirudinom kot s heparinom, so bili neželeni učinki pogostejši pri ženskah in bolnikih, starejših od 65 let, kot pri moških in mladih bolnikih.

Približno 23,3 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 2,1 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek, povezan z zdravilom. Neželeni učinki bivalirudina so naštetih po organskih sistemih v preglednici 1.

Trombociti, krvavitev in koagulacija

V študiji ACUITY so bili podatki o krvavitvah zbrani ločeno od neželenih učinkov.

Večja krvavitev je v študiji opredeljena kot: intrakranialna, retroperitonealna, intraokularna, krvavitev na mestu aplikacije, ki zahteva radiološko ali kirurško intervencijo, hematoma na mestu vboda, s premerom 5 cm ali več, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 4 g/dl ali več brez očitnega vira krvavitve, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več pri očitnem viru krvavitve, ponovna operacija zaradi krvavitve ali uporaba kakršne koli transfuzije krvnih pripravkov. Manjšo krvavitev so opredelili kot vsako opaženo krvavitev, ki ni izpolnjevala kriterijev za večjo krvavitev. Manjša krvavitev je bila zelo pogosta ($\geq 1/10$), večja krvavitev pa pogosta ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Deleži večjih krvavitve so prikazani v preglednici 6 za populacijo, ki predhodno še ni bila zdravljena (ITT) in v preglednici 7 za bolnike po protokolu (bolniki, ki prejema klopidogetrel in acetilsalicilno kislino). V skupini, v kateri se je uporabil samo bivalirudin, so bile večje in manjše krvavitve znatno redkejše kot v skupini s heparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa, ter skupini z bivalirudinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. Podobna znižanja števila primerov krvavitve je bilo opaziti tudi pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja na osnovi heparina na bivalirudin (N = 2.078).

Večje krvavitve so se najpogosteje pojavile na mestu vboda. Druga, manj pogosta mesta krvavitve, s pogostostjo krvavitve več kot 0,1 % (redko) so vključevala »druga« mesta vboda, retroperitonej, prebavila, ušesa, nos ali grlo.

O trombocitopeniji so poročali pri 10 bolnikih, ki so jih zdravili z bivalirudinom, ki so sodelovali v študiji ACUITY (0,1 %). Večina teh bolnikov je prejela hkrati acetilsalicilno kislino in klopidogetrel, 6 od 10 bolnikov je prejelo tudi inhibitor GP IIb/IIIa. Smrtnosti med temi bolniki ni bilo.

Študija REPLACE-2 (Bolniki, pri katerih se izvede PCI)

Naslednji podatki temeljijo na klinični študiji z bivalirudinom pri 6.000 bolnikih med PCI, od katerih je bila polovica zdravljenih z bivalirudinom (REPLACE-2). Neželeni dogodki so bili pogostejši pri ženskah in bolnikih nad 65. letom starosti v primerjavi z moškimi in mlajšimi bolniki, tako v skupini zdravljeni z bivalirudinom kot v skupini zdravljeni s heparinom.

Približno 30 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je izkusilo vsaj en neželen dogodek, 3 % bolnikov pa je izkusilo neželen učinek, povezan z zdravilom. Neželeni učinki za bivalirudin so naštetih po organskih sistemih v preglednici 1.

Trombociti, krvavitve in koagulacija

V REPLACE-2 so bili podatki o krvavitvah zbrani ločeno od neželenih dogodkov. Večje krvavitve populacije, ki predhodno ni bila zdravljena (*ITT*) so prikazane v preglednici 6.

Večja krvavitve je opredeljena kot pojav naslednjega: intrakranialna krvavitve, retroperitonealna krvavitve, izguba krvi, ki pripelje do transfuzije najmanj dveh enot celih ali pakiranih krvnih celic ali krvavitve, katere rezultat je zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 3 g/dl, ali zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 4 g/dl (ali 12 % hematokrita) brez očitnega vira krvavitve. Manjšo krvavitve so opredelili kot vsako opaženo krvavitve, ki ni izpolnjevala kriterijev za večjo krvavitve. Manjša krvavitve je bila zelo pogosta ($\geq 1/10$), večja krvavitve pa pogosta ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Tako manjše kot večje krvavitve so bile znatno redkejše pri uporabi bivalirudina kot v primerjalni skupini s heparinom in inhibitorjem GP IIb/IIIa. Večje krvavitve so se najpogosteje pojavile na mestu vboda. Druga, manj pogosta mesta krvavitve, s pogostnostjo krvavitve več kot 0,1 % (redko), so vključevala »druga« mesta vboda, retroperitonej, prebavila, ušesa, nos ali grlo.

Pri študiji REPLACE-2 se je trombocitopenija pojavila pri 20 bolnikih, ki so bili zdravljeni z bivalirudinom (0,7 %). Večina teh bolnikov je prejela acetilsalicilno kislino in klopidogetel, 10 od 20 bolnikov pa je prejelo tudi zaviralec GP II/IIIa. Smrtnosti med temi bolniki ni bilo.

Akutni srčni dogodki

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s STEMI, pri katerih se izvede primarna PCI)

Naslednji podatki temeljijo na klinični študiji zdravljenja bolnikov s STEMI, pri katerih je bila izvedena PCI z bivalirudinom; 1.800 bolnikov je bilo zdravljenih samo z bivalirudinom, 1.802 pa s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa. Neželeni učinki so bili pogostejši pri skupini bolnikov, zdravljenih s heparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa, kot pri skupini, zdravljeni z bivalirudinom.

55,1 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, je imelo vsaj en neželen dogodek, 8,7 % bolnikov pa je imelo neželjeno reakcijo na zdravilo. Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih v preglednici 1. Tromboza stenta se je v 24-ih urah pojavila pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli bivalirudin, pri bolnikih, ki so prejeli UFH in zaviralcem GP IIb/IIIa, pa le v 0,3 % primerih ($p = 0,0002$).

Po akutni trombozi sta se pojavila dva smrtna primera, vsak iz enega kraka študije.

Pogostnost tromboze stenta med 24 urami in 30 dnevi je bila 1,2 % pri bolnikih, ki so prejeli bivalirudin, ter 1,9 % pri bolnikih, ki so prejeli UFH in zaviralec GP IIb/IIIa ($p = 0,1553$). Po subakutni trombozi stenta je bilo skupaj 17 smrtnih žrtev, 3 iz kraka z bivalirudinom in 14 pri UFH in GP IIb/IIIa. Pri 30-ih dneh ($p = 0,3257$) in 1 letu ($p = 0,7754$) ni bilo statistično značilnih razlik v deležih tromboze stenta med kraki zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so poročali o primerih prevelikih odmerkov, ki so bili do 10-krat višji od priporočenega odmerka. Poročali so tudi o enkratnih bolusnih odmerkih z do 7,5 mg/kg bivalirudina. Pri nekaterih primerih prevelikega odmerjanja so se pojavile krvavitve.

V primeru prekomernega odmerjanja nemudoma prekinite zdravljenje z bivalirudinom in temeljito preverite, ali bolnik kaže znake krvavitve.

V primeru večje krvavitve nemudoma prekinite zdravljenje z bivalirudinom. Antidota za bivalirudin sicer ne poznamo, se pa bivalirudin lahko odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE06.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Bivalirudin Accord vsebuje bivalirudin, neposreden in specifičen trombinski inhibitor, ki se veže tako na katalitično mesto kot na anionsko zunanje vezavno mesto prostega in na strdek vezanega trombina.

Trombin ima osrednjo vlogo pri trombotskem procesu, saj fibrinogen cepi na monomere fibrina in aktivira faktor XIII v faktor XIIIa, kar fibrinu omogoča, da razvije kovalentno premreženo ogrodje, ki stabilizira trombus. Trombin aktivira tudi faktorja V in VIII ter s tem pospeši nadaljnjo tvorbo trombina in aktivira krvne ploščice, s čimer stimulira agregacijo in sprostitvev granul. Bivalirudin inhibira vse te učinke trombina.

Vezava bivalirudina na trombin in njegova aktivnost je reverzibilna, saj trombin počasi cepi bivalirudinijevo vez Arg3-Pro4, kar povzroči povrnitev funkcije aktivnega mesta trombina. Zato bivalirudin sprva deluje kot popolni nekompetitivni inhibitor trombina, sčasoma pa postane kompetitivni inhibitor, s čimer omogoči sprva inhibiranim molekulam trombina, da medsebojno delujejo z drugimi substancami strjevanja in omogočijo koagulacijo, če je potrebno.

Študije *in vitro* kažejo, da bivalirudin inhibira tako topni (prosti) kot tudi na strdek vezani trombin. Bivalirudin ostane aktiven in ga ne nevtralizirajo produkti sprostitvene reakcije krvnih ploščic.

Študije *in vitro* kažejo tudi, da bivalirudin od koncentracije odvisno podaljša aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aTPČ), trombinski čas (TČ) in protrombinski čas (PČ) normalne človeške plazme in da bivalirudin ne povzroča agregacije krvnih ploščic kot odziv na serum pri bolnikih s sindromom trombocitopenije/tromboze zaradi heparina (HIT/HITTS – »Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrom«) v anamnezi.

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih bivalirudin kaže od odmerka in koncentracije odvisno antikoagulacijsko aktivnost, kar dokazuje podaljšanje ACT, aTČP, PČ, INR in TČ. Intravensko dajanje bivalirudina v nekaj minutah povzroči merljivo antikoagulacijo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične učinke bivalirudina lahko ocenimo s pomočjo merjenja antikoagulacije z ACT. Vrednost ACT je v pozitivni povezavi z odmerkom in koncentracijo danega bivalirudina. Podatki 366 bolnikov kažejo, da sočasno zdravljenje z zaviralcem GP IIb/IIIa ne vpliva na ACT.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije kažejo, da bivalirudin omogoča zadostno antikoagulacijo med postopkom PCI.

Preskušanje HORIZONS (Bolniki s SEMI, pri katerih se je izvedla primarna PCI)

Preskušanje HORIZONS je bilo prospektivno, dvokrako, enojno slepo, randomizirano, multicentrično preskušanje za ugotavljanje varnosti in učinkovitosti bivalirudina pri bolnikih s STEMI, pri katerih se je izvedla primarna strategija PCI z vsaditvijo stenta, s počasnim sproščanjem paklitaksela (TAXUSTM) ali identičnega kovinskega stenta brez filma (Express2TM). Skupaj 3.602 bolnikov je bilo randomiziranih za prejemanje bivalirudina (1.800 bolnikov) ali nefrakcioniranega heparina in zaviralca GP IIb/IIIa (1.802 bolnikov). Vsi bolniki so prejeli acetilsalicilno kislino in klopidogetrel, pri čemer je 600-mg začetni odmerek klopidogetrela prejelo dvakrat toliko bolnikov (približno 64 %) kot 300 mg začetni odmerek klopidogetrela. Približno 66 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z nefrakcioniranim heparinom.

Odmerek bivalirudina v preskušanju HORIZONS je bil enak kot pri študiji REPLACE-2 (bolus 0,75 mg/kg, ki mu je sledila infuzija 1,75 mg/kg telesne mase/h). Primarna PCI je bila za 92,9 % bolnikov primarna strategija zdravljenja.

Analiza in rezultati 30-dnevnega preskušanja HORIZONS za celotno populacijo (ITT) so prikazani v preglednici 2. Rezultati enoletne študije so se ujeli z rezultati pri 30 dneh.

Definicije krvavitev in rezultati preskušanja HORIZONS so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 2. Rezultati študije HORIZONS (celotna populacija) po 30 dneh

Opazovani dogodek	Bivalirudin (%)	nefrakcioniran heparin + zaviralec GP IIb/IIIa (%)	relativno tveganje [95-% IZ]	p-vrednost*
	N = 1.800	N = 1.802		
30-dnevni sestavljeni opazovani dogodek				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
večje krvavitve ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,0001
Komponente ishemije				
smrt	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
ponovni infarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
revaskularizacija ishemične žile	2,5	1,9	1,29	0,2561
možganska kap	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

*p-vrednosti za superiornost. 1 Večji srčni/ishemični dogodki (Major Adverse Cadiac/Ischaemic Events (MACE)) so opredeljeni kot pojav sledečih dogodkov: smrt, ponovni infarkt, možganska kap

ali revaskularizacija ishemične žile. ² Večja krvavitev je opredeljena na osnovi ACUITY lestvice krvavitev.

Študija ACUITY (bolniki z nestabilno angino/ miokardnim infarktom brez zvišanja intervala ST (UA/NSTEMI))

Študija ACUITY je bila prospektivna, odprta, randomizirana študija bivalirudina z inhibitorjem GP IIb/IIIa ali brez njega (krak B in krak C v istem vrstnem redu) v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom ali enoksaparinom z inhibitorjem GP IIb/IIIa (krak A) pri 13.819 bolnikih z visokim tveganjem za AKS.

V krakih B in C študije ACUITY je bil priporočeni odmerek bivalirudina začetni intravenski bolus (po randomizaciji) 0,1 mg/kg, ki mu je sledila neprekinjena intravenska infuzija 0,25 mg/kg/h med angiografijo ali kot je bilo klinično utemeljeno.

Bolniki, ki so prestajali PCI, so prejeli dodaten intravenski bolus 0,5 mg/kg bivalirudina, hitrost intravenske infuzije pa se je povečala na 1,75 mg/kg/h.

Bolniki v kraku A študije ACUITY so prejeli nefrakcionirani heparin ali enoksaparin, ki so ga dajali v skladu z veljavnimi smernicami za vodenje AKS pri bolnikih z UA in NSTEMI. Bolniki v krakih A in B so bili randomizirani tudi glede tega, ali so prejeli inhibitor GP IIb/IIIa vnaprej, tj. ob času randomizacije (pred angiografijo), ali v času PCI. Skupaj 356 (7,7 %) bolnikov, ki so bili randomizirani v krak C, je prav tako prejelo inhibitor GP IIb/IIIa.

Karakteristike bolnikov visokim tveganjem v populaciji študije ACUITY, zaradi katerih je bila potrebna angiografija v 72 urah, so bile proporcionalno razdeljene v vse tri krake zdravljenja. Približno 77 % bolnikov je imelo ponavljajočo ishemijsko, približno 70 % je imelo dinamične spremembe EKG ali povišane srčne biološke označevalce, približno 28 % jih je imelo diabetes in približno 99 % bolnikov je prestalo angiografijo v 72 urah.

Po angiografski oceni so bolnike triažirali v zdravljenje z zdravili (33 %), v skupino za PCI (56 %) ali CABG (11 %). Dodatna antitrombotična terapija, ki so jo uporabljali v študiji, je vključevala uporabo acetilsalicilne kisline in klopidozola.

Primarna analiza in rezultati študije ACUITY po 30 dneh in 1 letu za celotno vključeno populacijo (ITT) in za bolnike, ki so prejeli acetilsalicilno kislino ter klopidozola v skladu s protokolom (pred angiografijo ali pred PCI), so prikazani v preglednicah 3 in 4.

Preglednica 3. Študija ACUITY: razlike v tveganju za sestavljeni opazovani dogodek ishemijske in njenih komponent pri celotni populaciji (ITT) pri 30 dneh in 1 letu

	Celotna populacija (ITT)				
	Krak A UFH/enoks + zaviralec GP IIb/IIIa (N = 4.603) %	Krak B bival + zaviralec GP IIb/IIIa (N = 4.604) %	B – A razlika tveganj (95-% IZ)	Krak C samo bival (N = 4.612) %	C – A razlika tveganj (95-% IZ)
30 dni					
Sestavljeni opazovani dogodek	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Smrt	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
MI	4,9	5,0	0,04	5,4	0,45

			(-0,84; 0,93)		(-0,46; 1,35)
Nenačrtovana revaskularizacija	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1 leto					
Sestavljeni opazovani dogodek ishemije	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Smrt	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
MI	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Nenačrtovana revaskularizacija	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Preglednica 4. Študija ACUITY; razlike v tveganju za sestavljeni opazovani dogodek ishemije in njenih komponent pri bolnikih, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in klopidogetrel v skladu s protokolom*, pri 30 dneh in 1 letu

	Bolniki, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in klopidogetrel v skladu s protokolom				
	Krak A UFH/enoks + zaviralec GP IIb/IIIa (N = 2.842) %	Krak B bival + zaviralec GP IIb/IIIa (N = 2.924) %	B – A razlika tveganj (95-% IZ)	Krak C samo bival (N=2.911) %	C – A razlika tveganj (95-% IZ)
30 dni					
Sestavljeni opazovani dogodek ishemije	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Smrt	1,4	1,4	-0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
MI	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
Nenačrtovana revaskularizacija	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1 leto					
Sestavljeni opazovani dogodek ishemije	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Smrt	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Nenačrtovana revaskularizacija	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

*klopidogetrel pred angiografijo ali pred PCI

Pogostnost krvavitev po lestvici ACUITY in lestvici TIMI do 30. dne je za celotno populacijo predstavljena v preglednici 6. Pogostnost krvavitev po lestvici ACUITY in lestvici TIMI do 30. dne je za bolnike v skladu s protokolom predstavljena v preglednici 7. Prednost bivalirudina pred UFH/

enoksaparinom in zaviralcem GP IIb/IIIa, kar zadeva krvavitve, je bila opažena samo pri skupini, ki je prejela monoterapijo z bivalirudinom.

Preskušanje REPLACE-2 (Bolniki med PCI)

30-dnevni rezultati na osnovi štirikratnih in trikratnih opazovanih dogodkov, v randomiziranem, dvojno slepem preizkušanju z več kot 6.000 bolniki med PCI (REPLACE-2) so prikazani v preglednici 5. Definicije krvavitve in rezultati študije REPLACE-2 so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 5. Rezultati študije REPLACE-2: opazovani dogodki (vključena populacija ("intent-to-treat")) in populacija po protokolu) po 30 dneh

Opazovani dogodek	Vključeni bolniki ("intent-to-treat")		Po protokolu	
	bivalirudin (N = 2.994) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N = 3.008) %	bivalirudin (N = 2.902) %	heparin + inhibitor GP IIb/IIIa (N = 2.882) %
Opazovani dogodek, sestavljen iz štirih komponent	9,2	10,0	9,2	10,0
Opazovani dogodek, sestavljen iz treh komponent*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponente:				
Smrt	0,2	0,4	0,2	0,4
Miokardni infarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Večja krvavitve** (na osnovi ne-TIMI kriterijev - glejte poglavje 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Nujna revaskularizacija	1,2	1,4	1,2	1,3

*izključuje komponento večje krvavitve. **p < 0,001

Preglednica 6: Delež večjih krvavitve kot opazovanih dogodkov v 30-dnevnem kliničnem preskušanju z bivalirudinom pri vključeni populaciji (intent-to-treat)

	Bivalirudin (%)			Bival + zaviralec GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox ¹ + zaviralec GP IIb/IIIa (%)		
	REPLAC E-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
Večje krvavitve glede na protokol	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Večje krvavitve TIMI	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

(ne-CABG)							
-----------	--	--	--	--	--	--	--

¹Enoksaparin je bil uporabljen kot primerjalno zdravilo samo pri študiji ACUITY.

Preglednica 7. Študija ACUITY; krvavitve do 30. dne za vključeno populacijo in populacijo bolnikov, ki so prejeli acetililsalicilno kislino klopidogetrel v skladu s protokolom*

	UFH/enoks + zaviralec GP IIb/IIIa (N = 2.842) %	bival + zaviralec GP IIb/IIIa (N = 2.924) %	Samo bival (N = 2.911) %
Večja krvavitev po lestvici ACUITY	5,9	5,4	3,1
Večja krvavitev po lestvici TIMI	1,9	1,9	0,8

*klopidogetrel pred angiografijo ali pred PCI

Definicije krvavitev

Večja krvavitev je bila v študiji **REPLACE-2** opredeljena kot: intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev, izguba krvi, ki vodi do transfuzije vsaj dveh enot krvi ali zapakiranih krvnih celic ali krvavitev, ki povzročijo zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več ali padec hemoglobina za 4 g/dl ali več (ali 12 % hematokrita) brez očitnega mesta krvavitve. Večja krvavitev je bila v študiji **ACUITY** opredeljena kot: intrakranialna, retroperitonealna, intraokularna, krvavitev na mestu pristopa, ki zahteva radiološko ali kirurško intervencijo, hematoma na mestu vboda s premerom 5 cm ali več, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 4 g/dl ali več brez očitnega vira krvavitve, zmanjšanje koncentracije hemoglobina za 3 g/dl ali več pri očitnem viru krvavitve, ponovna operacija zaradi krvavitve ali uporaba kakršne koli transfuzije krvnih proizvodov. **Večja krvavitev v študiji HORIZON** je bila prav tako opredeljena z uporabo lestvice ACUITY. **Večja krvavitev TIMI** je bila opredeljena kot intrakranialna krvavitev ali kot zmanjšanje koncentracije hemoglobina za ≥ 5 g/dl.

Trombocitopenija zaradi heparina (HIT – »Heparin-Induced Thrombocytopenia«) in sindrom trombocitopenije/tromboze zaradi heparina (HIT/HITTS - »Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrom«)

Klinična preskušanja na majhni skupini bolnikov nudijo omejene podatke o uporabi zdravila Bivalirudin Accord pri bolnikih s HIT/HITTS.

Pediatrična populacija

V klinični študiji TMC-BIV-07-01 je bil farmakodinamični odziv, izmerjen s pomočjo ACT, skladen s študijami pri odraslih. ACT se je pri vseh bolnikih povečal, od novorojenčkov do starejših otrok ter odraslih, z večanjem koncentracij bivalirudina. Podatki za ACT glede na koncentracijo kažejo trend nižje krivulje odziva na koncentracijo za odrasle v primerjavi s starejšimi otroki (6 let do < 16 let) in mlajšimi otroki (2 leti do < 6 let), in za starejše otroke v primerjavi z dojenčki (31 dni do < 24 mesecev) in novorojenčke (od rojstva do 30 dni). Farmakodinamični modeli kažejo, da je ta učinek posledica večje izhodiščne vrednosti ACT pri novorojenčkih in dojenčkih kot pri starejših otrocih. Vendar pa se največje vrednosti ACT za vse skupine (odrasli in vse pediatrične skupine) približujejo na podobni ravni v bližini ACT 400 sekund. Glede klinične uporabnosti ACT pri novorojenčkih in otrocih je potrebna previdnost zaradi njihovega razvojnega hematološkega stanja.

V študiji so opazili trombotične dogodke (9/110, 8,2 %) in dogodke večjih krvavitev (2/110, 1,8 %). Drugi neželeni dogodki, o katerih so pogosto poročali, so bili oslabljen pulz na hrbtnišču stopala, krvavitev na mestu vstavitve katetra, nenormalen pulz in slabost (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % oz. 5,5 %). Pet bolnikov je imelo po izhodišču najnižje število trombocitov < 150.000 celic/mm³, kar predstavlja ≥ 50 % zmanjšanje števila trombocitov glede na izhodišče. Vseh 5 dogodkov je bilo povezanih z dodatnimi postopki na srcu z uporabo antikoagulacije s heparinom (n = 3) ali z okužbami (n = 2). Analiza farmakokinetike/farmakodinamike populacije in model izpostavljenosti in ocene neželenih dogodkov na podlagi podatkov te študije sta pokazala, da je bila pri pediatričnih bolnikih uporaba odmerka za odrasle z ravnmi v plazmi, podobnimi tistim, ki so bile dosežene pri odraslih, povezana z manjšo ravno trombotičnih dogodkov in ni imela vpliva na dogodke krvavitve (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bivalirudina so bile ovrednotene in so linearne pri bolnikih med perkutano koronarno intervencijo in pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS).

Absorpcija

Biološka uporabnost bivalirudina, danega intravensko, je popolna in takojšnja. Povprečna koncentracija bivalirudina v stanju dinamičnega ravnovesja po konstantni intravenski infuziji 2,5 mg/kg/h je 12,4 µg/ml.

Porazdelitev

Bivalirudin se hitro porazdeli med plazmo in ekstracelularno tekočino. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,1 l/kg. Bivalirudin se ne veže na beljakovine plazme (razen trombina) ali rdeče krvne celice.

Biotransformacija

Pričakuje se, da se bo bivalirudin kot peptid kataboliziral v aminokislino, ki se bodo ponovno uporabile v telesu. Bivalirudin presnavljajo proteaze, vključno s trombinom. Osnovni presnovek, ki nastane kot posledica cepitve vezi Arg3-Pro4 N-terminalnega zaporedja s trombinom, ni aktiven zaradi izgube afinitete do katalitično aktivnega mesta trombina. Približno 20 % bivalirudina se nespremenjenega izloči z urinom.

Izločanje

Profil koncentracija-čas po intravenskem dajanju je dobro opisan z dvokomponentnim modelom. Izločanje sledi procesu prve stopnje s končno razpolovno dobo 25 ± 12 minut pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Ustrezen očistek je približno $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Jetrna insuficienca

Farmakokinetika bivalirudina ni bila preučena pri bolnikih z okvarjenimi jetri, vendar se verjetno ne bo spremenila, ker bivalirudina ne presnavljajo jetrni encimi, kot so izoenzimi citokroma P-450.

Ledvična insuficienca

Telesni očistek bivalirudina se zmanjšuje s stopnjo glomerularne filtracije (GFR – »glomerular filtration rate«). Očistek bivalirudina je podoben pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in blago ledvično okvaro. Očistek se pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro zmanjša za približno 20 %, pri dializnih bolnikih pa za 80 % (preglednica 8).

Preglednica 8. Farmakokinetični parametri za bivalirudin pri bolnikih z normalno in okvarjeno ledvično funkcijo.

Ledvična funkcija (GFR)	Očistek (ml/min/kg)	Razpolovna doba (minut)
Normalna ledvična funkcija (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Blaga ledvična okvara (60–89 ml/min)	3,4	22
Zmerna ledvična okvara (30–59 ml/min)	2,7	34
Huda ledvična okvara (10–29 ml/min)	2,8	57
Dializni bolniki (ne med dializo)	1,0	3,5 ure

Starejši

Farmakokinetika je bila pri starejših ovrednotena kot del ledvične farmakokinetične študije. Prilagoditev odmerkov za to starostno skupino mora biti odvisna od ledvične funkcije; glejte poglavje 4.2.

Spol

Spol ne vpliva na farmakokinetiko bivalirudina.

Pediatrična populacija

V kliničnem preskušanju s 110 pediatričnimi bolniki (novorojenčki do < 16 let starosti) z načrtovanimi perkutanimi intravaskularnimi postopki so ocenili varnost, farmakokinetiko in farmakodinamični profil bivalirudina [TMC-BIV-07-01]. Preučili so odobreni intravenski bolusni odmerek za odrasle 0,75 mg/kg, ki mu je sledila infuzija 1,75 mg/kg/uro. Farmakokinetična/farmakodinamična analiza je pokazala, da je odziv podoben kot pri odraslih, čeprav je bil očistek bivalirudina, normaliziran glede na telesno maso (ml/min/kg), večji pri novorojenčkih kot pri starejših otrocih in se je s starostjo manjšal.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost pri živalih po večkratni ali neprekinjeni izpostavljenosti (1 dan do 4 tedne pri stopnji izpostavljenosti do 10-kratne plazemske koncentracije v kliničnem stanju dinamičnega ravnovesja) je bila omejena na povečane farmakološke učinke. Primerjave med študijami z enim in ponavljajočimi odmerki kažejo, da je bila toksičnost povezana predvsem s trajanjem izpostavljenosti. Vsi neželeni učinki, primarni in sekundarni, ki so bili posledica pretirane farmakološke aktivnosti, so bili reverzibilni. Neželeni učinki zaradi daljšega fiziološkega stresa, kot odziv na nehomeostatsko stanje koagulacije niso bili opaženi po krajši izpostavljenosti, primerljivi s tisto pri klinični uporabi, tudi pri precej večjih odmerkih.

Bivalirudin je namenjen kratkotrajnemu dajanju in zato ni podatkov o dolgotrajnem karcinogenem potencialu bivalirudina. Bivalirudin se pri standardnih analizah za takšne učinke ni izkazal kot mutagen ali klastogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednjih zdravil ne dajajte po isti intravenski poti kot bivalirudin, ker ima to lahko za posledico tvorbo razpršenih kapljic, mikrodelcev ali močno precipitacijo; alteplas, amiodaronijev klorid, amfotericin B, klorpromazinijev klorid, diazepam, proklorperazin edisilat, reteplas, streptokinaza in vankomicinijev klorid.

Naslednjih šest zdravil je nezdružljivih z bivalirudinom glede na odmere/koncentracijo. V preglednici 9 je prikazan povzetek združljivih in nezdružljivih koncentracij omenjenih učinkovin. Zdravila, ki so nezdružljiva z bivalirudinom pri višji koncentraciji, so: dobutaminijev klorid, famotidin, haloperidolijev laktat, labetalolijev klorid, lorazepam in prometazinijev klorid.

Preglednica 9. Zdravila glede na odmere/koncentracijo, ki niso združljiva z bivalirudinom

Nezdružljiva zdravila glede na odmere/koncentracijo	Združljive koncentracije	Nezdružljive koncentracije
dobutaminijev klorid	4 mg/ml	12,5 mg/ml
famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
haloperidolijev laktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
labetalolijev klorid	2 mg/ml	5 mg/ml
lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
prometazinijev klorid	2 mg/ml	25 mg/ml

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirana raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C. Shranjujte pri temperaturi 2–8 °C v hladilniku. Ne zamrzujte. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen v primeru, če način odpiranja/rekonstitucije izključuje nevarnost mikrobiološkega onesnaženja. Za čas in pogoje zdravila, ki ga ne uporabite takoj, je odgovoren uporabnik.

Razredčena raztopina: kemična in fizikalna stabilnost ob uporabi je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen v primeru, če način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje nevarnost mikrobiološkega onesnaženja. Za čas in pogoje zdravila, ki ga ne uporabite takoj, je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Bivalirudin Accord je liofiliziran prašek v 10 ml steklenih vialah (tip 1) za enkratno uporabo, zaprtih s klorbutilnim gumijastim zamaškom in zapečatenih z aluminijastim pokrovčkom s plastično zaporko.

Zdravilo Bivalirudin Accord je na voljo v pakiranjih s po 1 vialo, 5 vialami ali 10 vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo.

Za pripravo in dajanje zdravila Bivalirudin Accord uporabljajte aseptične postopke.

Dodajte 5 ml vode za injekcije v eno vialo zdravila Bivalirudin Accord.

Vialo zdravila Bivalirudin Accord nežno vrtite tako dolgo, da se prašek popolnoma raztopi in je raztopina bistra. Rekonstitucija lahko traja 3 do 4 minute, da je končana.

Nato vzemite 5 ml iz viale in dodatno razredčite na skupni volumen 50 ml s 5-% raztopino glukoze za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da je končna koncentracija bivalirudina 5 mg/ml.

Neuporabljeno raztopino zavržite.

Preglejte, ali rekonstituirana/razredčena raztopina vsebuje delce in ali je barva spremenjena. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo delce.

Rekonstituirana/razredčena raztopina bo bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumene barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02228/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.09.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2019

JAZMP-T/001-27.03.2019