

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 250 mg bivalirudiinia.

1 ml käyttökuntoon saatettua välikonsentraattia sisältää 50 mg bivalirudiinia.

1 ml laimennettua liuosta sisältää 5 mg bivalirudiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Natrium – alle 1 mmol (23 mg) injektio-pulloa kohden.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraatiksi). Steriili, valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Käyttökuntoon saatetun välikonsentraatin (pitoisuus 50 mg/ml) pH on 4,6–6,0 ja osmolaliteetti 250–450 mOsm/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Bivalirudin Accord on tarkoitettu myös epästabiliin angina pectoriksen / sydäninfarktin ilman ST-nousua (UAP/NSTEMI) hoitoon aikuispotilaille, joille on suunniteltu kiireellinen tai varhaisen vaiheen interventio.

Bivalirudin Accord -valmistetta tulee antaa asetyylisalisyylihapon ja klopido greelin kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

Käyttö potilaille angioplastian (PCI) yhteydessä, mukaan lukien primaarinen angioplastia

Suosittelun bivalirudiiniannos angioplastiapotilaille on laskimobolus (0,75 mg/painokilo) ja heti sen jälkeen laskimonsisäinen infuusio nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti vähintään toimenpiteen keston ajan. Infuusiota nopeudella 1,75 mg/painokilo/tunti voidaan jatkaa enintään 4 tuntia angioplastian jälkeen ja STEMI-potilaille infuusiota pitää jatkaa enintään 4 tunnin ajan angioplastian jälkeen (ks. kohta 4.4). Infuusiota voidaan jatkaa alennetulla annoksella 0,25 mg/painokilo/tunti vielä 4–12 tunnin ajan kliinisen tarpeen mukaan.

Primaarisen angioplastian jälkeen potilaita on tarkkailtava huolellisesti sydänlihaskemiaan sopivien

oireiden varalta.

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

Suosittelun bivalirudiinin aloitusannos lääkkeellisesti hoidettavien potilaiden akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoitoon on laskimobolus (0,1 mg/painokilo) ja sen jälkeen infuusio nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti. Lääkkeellistä hoitoa tarvitsevien potilaiden infuusiota voidaan jatkaa nopeudella 0,25 mg/painokilo/tunti enintään 72 tunnin ajan. Jos lääkkeellisesti hoidettavan 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), laskimonsisäistä bivalirudiini-infuusiota 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 liuotettu, käyttökuntoon saatettu 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 ei ole arvioitu eikä tällainen käyttö ole suositeltavaa, vaikka suunnitteilla olisi vain lyhyt angioplastiatoimenpide.

Aktiivisen hyytymisaajan (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) annetaan asianmukaisesti.

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

Valtimokatetri 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 Accord -hoito voidaan aloittaa 30 minuuttia sen jälkeen kun fraktioimattoman hepariinin anto laskimoon on lopetettu tai 8 tuntia sen jälkeen kun pienimolekyylisen hepariinin anto ihon alle on lopetettu.

Bivalirudin Accord -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 Accord -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 ei ole pidentynyt riittävästi, mahdolliset virheet lääkityksessä on otettava huomioon (esimerkiksi Bivalirudin Accord -valmisteen riittämätön sekoittaminen tai laskimonsisäisten instrumenttien vioittuminen).

#### *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.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriiset potilaat*

Bivalirudin Accord -valmistetta ei ole tällä hetkellä tarkoitettu alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon eikä voida antaa suosituksia annostuksesta. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

#### Antotapa

Bivalirudin Accord annetaan laskimoon.

Bivalirudin Accord tulee saattaa aluksi käyttökuntoon siten, että saadaan välikonsentraatti, jossa on 50 mg/ml bivalirudiinia. Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti tulee sen jälkeen laimentaa edelleen niin, että kokonaistilavuus on 50 ml, joka vastaa 5 mg/ml bivalirudiiniliuosta.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti ja laimennettu valmiste tulee sekoittaa perusteellisesti ennen

annostelua. Käyttökuntoon saatetun välikonsentraatin / laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai hieman kellertävää.

Bivalirudin Accord annetaan painon mukaisena annostuksena, johon kuuluu aluksi bolusannos (nopea lyhytkestoinen injektio laskimoon) ja sen jälkeen laskimoinfuusio.

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Bivalirudin Accord on vasta-aiheista, 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 Accord -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).

Suosittelulla annoksilla annettuihin angioplastian jälkeisiin pidennettyihin bivalirudiini-infuusioihin ei ole todettu liittyvän lisääntynyttä verenvuotoa (ks. kohta 4.2).

#### Trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden ja veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden 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) seuranta, jotta voitaisiin varmistaa arvojen palaaminen hoitoa edeltäneelle tasolle bivalirudiinihoidon päätyttyä.

#### Yliherkkyys

Kliinissä tutkimuksissa raportoitiin allergian kaltaisia yliherkkyysreaktioita melko harvinaisina

haittavaikutuksina ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ). Niihin tulee valmistautua tarpeellisin toimenpitein. Potilaille tulisi kertoa yliherkkyysoireiden varhaisista oireista. Niitä ovat paukamet, 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 ST-nousuinfarktipotilailla, joille on tehty primaarinen angioplastia, ja sitä on hoidettu kohdesuonten revaskularisaatiolla (TVR) (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Useimmat näistä tapauksista eivät johtaneet kuolemaan. Akuutin stentitromboosin riskin lisääntymistä havaittiin ensimmäisten 4 tunnin aikana toimenpiteen päättymisestä potilailla, joilla joko lopetettiin bivalirudiini-infuusio toimenpiteen lopussa tai joiden infuusiota jatkettiin alennetulla annoksella 0,25 mg/kg/tunti (ks. kohta 4.2). 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 bivalirudiinilla tehtyjen gammabrakyterapiatoimenpiteiden aikana.

Bivalirudin Accord -valmistetta tulee käyttää varoen beetabrakyterapiatoimenpiteiden aikana.

### Apuaine

Bivalirudin Accord sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopullon kohden, eli se on periaatteessa natriumiton.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty bivalirudiinin ja trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden, kuten asetyyliisalisyylihapon, tiklopidiinin, klopidoogreelin, 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 verihiutaleisiin vaikuttavat lääkkeet) vaikutusmekanismista, on odotettavissa, että niiden yhdistelmien käyttö suurentavaa verenvuotoriskiä.

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

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tai on vain vähän 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 Accord -valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä bivalirudiinihoitoa.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö bivalirudiini ihmisen rintamaitoon. Bivalirudin Accord -valmistetta tulee antaa varoen imettäville äideille.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Bivalirudin Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta 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.

#### Haittavaikutustaulukko

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**

Elinjärjestelmä	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)
Veri ja imukudos		Hemoglobiiniarvon pieneneminen	Trombosytopenia, anemia	INR-arvojen suureneminen <sup>d</sup>	
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,	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Hyvin harvinainen (&lt; 1/10 000)</b>
				bradykardia, kammio-takykardia, rintakipu	
Verisuonisto	Vähäinen verenvuoto missä tahansa	Merkittävä verenvuoto missä tahansa, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista	Hematooma, hypotensio	Koronaaristentin tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista <sup>c</sup> , tromboosi, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista, valtimofisteli, katetritromboosi, vaskulaarinen pseudoaneurysma	Lihassaitioireyhtymä <sup>a, b</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Epistaksis, hemoptyyysi, nielun verenvuoto	Keuhkoverenvuoto, dyspnea <sup>a</sup>	
Ruoansulatuselimi- stö			Mahasuolikanavan verenvuoto (ml. veren oksentaminen, meleena, verenvuoto ruokatorvesta ja verenvuoto peräsuolesta), vatsakalvontakainen verenvuoto, ienverenvuoto, pahoinvointi	Vatsakalvon verenvuoto, vatsakalvontakainen hematooma, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudος		Ekkymoosi		Ihottuma, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Selkäkipu, nivuskipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan verenvuoto, laskimopunktiokohdan hematooma ≥ 5 cm, laskimopunktiokohdan hematooma < 5 cm		Injektiokohdan reaktiot (epämukavuuden tunne tai kipu injeksiokohdassa, reaktiot pistoskohdassa)	
Vammat ja myrkytykset				Reperfuusiovaurio (puuttuva tai	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000, &lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>
				hidas takaisinvirtaus), kontuusio	

- a. Haittavaikutukset, jotka on 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). Ks. kohdasta 4.4 ohjeet akuutin stenttitromboosin seurantaan.
- d. Osassa 4.4 kuvataan INR-arvon seurantaan liittyvät varotoimet, kun bivalirudiinia käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa.

#### Valikoitujen 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-nousuinfarktipotilaat, joille on tehty 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 ilmeni useimmin katetrin pistoskohdassa. Tavallisin verenvuototapahtuma oli alle 5 senttimetrin hematooma pistoskohdassa.

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 klopidooreelia ja 15 sai lisäksi glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa.

#### ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epästabili 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  $\geq 5$  cm:n verenpurkauma pistoskohdassa, hemoglobiinin pienenemä  $\geq 40$  g/l ilman ilmeistä vuotokohtaa, hemoglobiinin pienenemä  $\geq 30$  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 ilmeni useimmin katetrin pistoskohdassa. 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 bivalirudiinilla hoidetulla potilaalla, jotka osallistuivat ACUITY-tutkimukseen (0,1 %). Suurin osa näistä potilaista sai samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia, ja 6 näistä 10 potilaasta sai lisäksi glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa. Näiden potilaiden joukossa ei esiintynyt kuolleisuutta.

#### 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 % havaitsi 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 3 g/dl tai yli 4 g/dl (tai 12 % hematokriiteistä) 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 vähäistä että merkittävää verenvuotoa ilmeni merkitsevästi harvemmin bivalirudiiniryhmässä kuin hepariinia ja glykoproteiinin IIb/ IIIa -reseptorien salpaajia käyttäneessä vertailuryhmässä. Merkittävää verenvuotoa ilmeni useimmin katetrin pistoskohdassa. Muita harvemmin havaittuja verenvuotokohtia, joissa vuoto oli suurempaa kuin 0,1 % (melko harvinaista), olivat ”muu” pistokohta,

vatsakalvontakainen, mahasuolikanava, korva, nenä tai nielu.

REPLACE-2-tutkimuksessa trombosytopeniaa esiintyi 20:llä bivalirudiinia saavalla potilaalla (0,7 %). Suurin osa näistä potilaista sai samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidooreeta, ja 10 näistä 20 potilaasta sai lisäksi glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa. Näiden potilaiden joukossa ei esiintynyt kuolleisuutta.

#### Akuutit sydäntapahtumat

#### HORIZONS-tutkimus (ST-nousuinfarktipotilaat, joille on tehty 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 hepariinia ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajaa saavien kuin bivalirudiinia saavien ryhmässä.

Noin 55,1 %:lla bivalirudiinia saaneista potilaista oli vähintään yksi haittatapahtuma ja 8,7 % havaitsi lääkkeen aiheuttaman haittavaikutuksen. 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.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 lääkeaineet, suorat trombiinin estäjät, ATC-koodi: B01AE06.

### Vaikutusmekanismi

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

Trombiinilla on keskeinen merkitys hyytymisprosessissa, jossa se pilkkoo fibrinogeeniä fibriinimonomeereiksi ja aktivoi tekijän XIII tekijäksi XIIIa. Tällöin fibriini kehittää kovalenttisesti sitoutuvan rakenteen, joka stabiloi trombin. Trombiini aktivoi myös tekijöitä V ja VIII, mikä edistää edelleen trombiinin muodostumista ja aktivoi verihutaleita 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 Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub>-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 verihutaleiden 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 verihutaleiden 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 riippuvaista hyytymistä ehkäisevää toimintaa, mikä ilmenee aktivoitujen hyytymisajan, aktivoitujen partiaalisen tromboplastiiniajan, protrombiiniajan, INR:n ja trombiiniajan pitenemisestä. 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 bivalirudiiniannoksen 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-nousuinfarktipotilaat, joille tehtiin primaarinen angioplastia)

HORIZONS-tutkimus oli prospektiivinen, kaksihaarainen, 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 asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia. Potilaita, joiden klopidogreelin 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)**

Päätetapahtuma	Bivalirudiini (%)	Fraktioimaton hepariini + GP IIb/IIIa -estäjä (%)	Riskisuhde (95 %:n CI)	p-arvo*
	N = 1 800	N = 1 802		
<b>30 päivää, yhdistelmä</b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Merkittävä verenvuoto <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,0001
<b>Iskeemiset osat</b>				
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

\*Paremmuuden p-arvo.

<sup>1</sup>Merkittävä sydän-/iskeeminen häiritsevä tapahtuma (MACE) määriteltiin joksikin seuraavista: kuolema, uusintainfarkti, aivohalvaus tai iskeemisen kohdeverisuonen revaskularisaatio.

<sup>2</sup>Merkittävä verenvuoto määriteltiin ACUITY-luokituksen mukaisesti.

ACUITY-tutkimus (potilailla, joilla epästabili 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 klopidogreelia.

ACUITY-tutkimuksen alustava analyysi ja 30 päivän ja 1 vuoden tulokset koko potilasjoukosta (ITT) ja tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia 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/enoks. + GP IIB/IIIa - estäjä (N = 4 603) %	Tutkimushaara B Bivalirudiini + GP IIB/IIIa - estäjä (N = 4 604) %	B–A riskiero (95 %:n CI)	Tutkimushaara C Pelkkä bivalirudiini (N = 4 612) %	C–A riskiero (95 %:n CI)
<b>30 päivää</b>					
<b>Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä</b>	7,3	7,7	0,48 [-0,60; 1,55]	7,8	0,55 [-0,53; 1,63]
<b>Kuolema</b>	1,3	1,5	0,17 [-0,31; 0,66]	1,6	0,26 [-0,23; 0,75]
<b>Sydäninfarkti</b>	4,9	5,0	0,04 [-0,84; 0,93]	5,4	0,45 [-0,46; 1,35]
<b>Suunnitteleman revascularisatio</b>	2,3	2,7	0,39 [-0,24; 1,03]	2,4	0,10 [-0,51; 0,72]
<b>1 vuosi</b>					
<b>Iskeemisten tapahtumien yhdistelmä</b>	15,3	15,9	0,65 [-0,83; 2,13]	16,0	0,71 [-0,77; 2,19]
<b>Kuolema</b>	3,9	3,8	0,04 [-0,83; 0,74]	3,7	-0,18 [-0,96; 0,60]
<b>Sydäninfarkti</b>	6,8	7,0	0,19 [-0,84; 1,23]	7,6	0,83 [-0,22; 1,89]

Suunnittelema ton revaskularisaa tio	8,1	8,8	0,78 [-0,36; 1,92]	8,4	0,37 [-0,75; 1,50]
---	-----	-----	-----------------------	-----	-----------------------

**Taulukko 4. ACUTY-tutkimus; 30 päivän ja 1 vuoden riskierot iskeemisten tapahtumien yhdistelmän ja yhdistelmän osien osalta niistä potilaista, jotka saivat tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidoorelia\***

	Tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidoorelia*				
	Tutkimushaara A UFH/enoks.+ GPI Ib/IIIa - estäjä (N = 2 842) %	Tutkimushaara B Bivalirudiini + GP IIb/IIIa - estäjä (N = 2 924) %	B–A riskiero (95 %:n CI)	Tutkimushaara C Pelkkä bivalirudiini (N = 2 911) %	C–A riskiero (95 %:n CI)
<b>30 päivää</b>					
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]
Suunnittelema ton revaskularisaa tio	2,6	2,8	0,23 [-0,61; 1,08]	2,2	-0,41 [-1,20; 0,39]
<b>1 vuosi</b>					
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 [-0,78; 1,19]	3,3	-0,36 [-1,31; 0,59]
Sydäninfarkti	6,7	7,3	0,60 [-0,71; 1,91]	6,8	0,19 [-1,11; 1,48]
Suunnittelema ton revaskularisaa tio	9,4	10,0	0,59 [-0,94; 2,12]	8,9	-0,53 [-2,02; 0,96]

\* klopidooreli ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta

Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUTY- että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti ITT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 6. Verenvuodon ilmaantuvuus (sekä ACUTY- että TIMI-luokituksen mukaisesti) 30 päivään asti ITT-potilasjoukossa on esitetty taulukossa 7. Bivalirudiinin etu fraktioimattomaan hepariiniin / enoksapariiniin ja glykoproteiini IIb/ IIIa -reseptorin salpaajaan verrattuna verenvuototapahtumisen suhteen havaittiin vain tutkimushaarassa, jossa potilaille annettiin pelkkää bivalirudiinia.

#### REPLACE-2-tutkimus (angioplastiapotilailla)

Neli- ja kolmiosaisiin päätapahtumiin perustuvat 30 päivän tulokset 6 000 angioplastiapotilasta käsitäneestä 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 pääte tapahtumat (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

\* merkittävä verenvuoto jätetty pois

\*\* p < 0,001

**Taulukko 6. Merkittävien verenvuotojen arvot 30 päivän pääte tapahtumille bivalirudiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ITT-potilasjoukoilla**

	Bivalirudiini (%)			Bivalirudiini + GP IIb/IIIa -estäjä (%)	UFH/enoks. <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa -estäjä (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS		REPLAC E-2	ACUIT Y	HORIZO NS
	N = 2 994	N = 4 612	N = 1 800		N = 4 604	N = 3 008	N = 4 603
<b>Tutkimussuunnitelman mukainen merkittävä verenvuoto</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>TIMI-luokitus, merkittävä (ei-CABG) verenvuoto</b>	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Enoksapariinia käytettiin vertailulääkkeenä vain ACUITY-tutkimuksessa.

**Taulukko 7. ACUITY-tutkimus; verenvuototapahtumat 30 päivään asti tutkimussuunnitelman mukaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia saaneilla potilailla\***

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

TIMI-luokitus, merkittävä verenvuoto	1,9	1,9	0,8
--------------------------------------	-----	-----	-----

\* klopidooreli 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 bivalirudiinin käytöstä HIT/HITTS-potilaiden hoidossa.

### Pediatriiset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa TMC-BIV-07-01 ACT-ajalla mitattu farmakodynaaminen vaste oli yhdenmukainen aikuispotilailla toteutettujen tutkimusten kanssa. ACT-aika nousi kaikilla potilailla aina vastasyntyneistä vanhempiin lapsiin ja aikuisiin bivalirudiinipitoisuuden kasvun myötä. ACT-aikaa ja bivalirudiinipitoisuutta vertailevista tiedoista käy ilmi, että aikuisilla on taipumus matalampaan pitoisuuden vastekäyrään kuin vanhemmilla lapsilla (6–<16-vuotiailla) ja nuoremmilla lapsilla (2–<6-vuotiailla). Samoin vanhemmilla lapsilla on taipumus matalampaan pitoisuuden vastekäyrään kuin pikkulapsilla (31 vrk–<24 kk) ja vastasyntyneillä (syntymästä 30 päivän ikäisiin). Farmakodynaamisen mallin mukaan vaikutus perustuu vastasyntyneiden ja pikkulasten korkeampaan lähtötason ACT-aikaan vanhempiin lapsiin verrattuna. Maksimaaliset ACT-ajat kaikissa ryhmissä (aikuksilla ja pediatriisilla ryhmillä) ovat kuitenkin samalla noin 400 sekunnin tasolla. ACT-ajan kliinistä käytettävyyttä vastasyntyneiden ja lasten kohdalla on harkittava huolella ottaen huomioon näiden potilasryhmien kehitysvaiheessa olevan hematologisen tilan.

Tutkimuksessa havaittiin tromboottisia (9/110, 8,2 %) ja merkittäviä verenvuototapahtumia (2/110, 1,8 %). Muita usein raportoituja haittatapahtumia olivat hidastunut jalkapöydän pulssi (8,2 %), katettrin pistokohdan verenvuoto (7,3 %), epänormaali pulssi (6,4 %) ja pahoinvointi (5,5 %). Viidellä potilaalla lähtötason jälkeinen verihitaleiden pohjalukema (nadiiri) oli < 150 E9/l, mikä vastaa  $\geq 50$  %:n verihitaleiden vähenemistä lähtötasosta. Kaikkiin viiteen tapahtumaan liittyi muita sydäntoimenpiteitä ja niissä käytettiin hepariinia hyytymisen estossa (n = 3) tai niihin liittyi infektioita (n=2). Potilasryhmän farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi ja tämän tutkimuksen tietoihin perustuva altistuksen ja haittatapahtumien arviointimalli osoittaa, että aikuisille tarkoitetun annostuksen käyttöön pediatriisille potilaille (plasmapitoisuus vastaa aikuisten pitoisuutta) liittyy vähemmän tromboottisia tapahtumia eikä tällä ole vaikutusta vuototapahtumiin (ks. kohta 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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 volyyymi 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 Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub>-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 ± 0,5 ml/min/kg.

### Maksan vajaatoiminta

Bivalirudiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla mutta sen ei oleteta muuttuvan, sillä bivalirudiini ei metaboloidu 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 heikentyneenä.**

<b>Munuaisten toiminta (GFR)</b>	<b>Puhdistuma (ml/min/kg)</b>	<b>Puoliintumisaika (minuuttia)</b>
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

### Ikäkkäät

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.

## Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 perkutaaniseen intravaskulaariseen toimenpiteeseen menevää pediatria potilasta (vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin), arvioitiin bivalirudiinin turvallisuutta ja farmakokineettistä ja farmakodynaamista profiilia [TMC-BIV-07-01]. Tutkimuksen kohteena oli hyväksytyt aikuisille käytettävä painoon perustuva laskimonsisäinen bolusannos 0,75 mg/kg, jota seuraa infuusio 1,75 mg/kg/tunti. Farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa analyysissä paljastui samankaltainen vaste kuin aikuisilla, vaikkakin bivalirudiinin painon mukaan normalisoitu puhdistuma (ml/min/kg) oli korkeampi vastasyntyneillä kuin vanhemmilla lapsilla ja pieneni iän myötä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta tai lisääntymistoksisuutta 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 keston. 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 (E421)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Seuraavia lääkevalmisteita ei tulisi antaa saman laskimokanyylin kautta bivalirudiinin kanssa, sillä siitä aiheutuu samentumien muodostusta, mikrohiukkasten muodostusta tai karkeampia saostumia: alteplaasi, amiodaronihydrokloridi, amfoterisiini B, klooripromatsiinihydrokloridi, diatsepaami, proklooriperatsiiniedisylaatti, 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.

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

<b>Lääkeaineet, joilla on havaittu annokseen/pitoisuuteen liittyvää</b>	<b>Yhteensopivat pitoisuudet</b>	<b>Yhteensopimattomat pitoisuudet</b>
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

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti: Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäättyä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, ellei pakkausta avata ja valmistetta saateta käyttökuntoon sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, ovat säilytys ja käyttöolosuhteet käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Älä säilytä yli 25 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, ellei pakkausta avata ja valmistetta saateta käyttökuntoon sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, ovat säilytys ja käyttöolosuhteet 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 pakkauskoost

Bivalirudin Accord on pakattu kylmäkuivattuna jauheena 10 ml:n kertakäyttöisiin lasisiin injektiopulloihin (tyyppi 1), jotka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja sinetöity poimutetulla alumiinisulkimella ja muovisella irti napsautettavalla korkilla.

Bivalirudin Accord on saatavana 1,5 tai 10 injektiopullon pakkauksissa. Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

#### Valmistusohjeet

Bivalirudin Accord tulee valmistaa ja antaa potilaalle aseptisissa olosuhteissa.

Lisää 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä yhteen Bivalirudin Accord -injektiopulloon ja pyörittele sitä kevyesti, kunnes jauhe on kokonaan liuennut ja liuos on kirkasta. Liuottaminen voi kestää 3–4 minuuttia.

Ota injektiopullosta 5 ml liuosta ja laimenna se edelleen 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml) niin, että liuoksen kokonaistilavuus on 50 ml ja sen lopullinen bivalirudiinipitoisuus on 5 mg/ml.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti / laimennettu liuos tulee tarkastaa visuaalisesti, ettei siihen jää hiukkasia ja että väri on oikea. Hiukkasia sisältävää tai värjäytyynyttä liuosta ei saa käyttää.

Käyttökuntoon saatetun välikonsentraatin / laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman

opaalinhoitoista, väritöntä tai hieman kellertävää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Hollanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 32946

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.08.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.08.2018