

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 250 mg bivalirudiinia.

1 ml välikonsentraattia sisältää 50 mg bivalirudiinia.

1 ml laimennettua liuosta sisältää 5 mg bivalirudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

Valkoinen tai melkein valkoinen, kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Angioplastiapotilaat (PCI), mukaan lukien primaarinen angioplastia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aktiivisen 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/h) annetaan asianmukaisesti.

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

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

Käyttö muun antikoagulanttihoidon kanssa

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkäs väestö

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

Lapsipotilaat

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

Antotapa

Bivalirudin Reig Jofre on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

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

Valmistettu ja laimennettu tuote tulee sekoittaa perusteellisesti ennen annostelua.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta ei tule käyttää, jos

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Verenvuoto

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

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

Trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden ja veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

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

Yliherkkyys

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

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

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

Akuutti stentitromboosi

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

Brakysterapia

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

Bivalirudin Reig Jofre-valmistetta tulee käyttää varoen beetabrakysterapiatoimenpiteiden aikana.

Apuaine

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty bivalirudiiniin ja trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden, kuten asetyyylisalisyylihapon, tiklopidiiniin, klopidogreelin, 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 suurentaa verenvuotoriskiä.

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

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

Elinluokka	Hyvin yleinen (≥ 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		Alentunut hemoglobiini	Trombosytopenia, anemia	INR-arvojen suureneminen ^d	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ml. anafylaktinen reaktio ja sokki, ml. raportit kuolemaan johtaneista tapauksista		
Hermosto			Päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto	
Silmät				Silmänsisäinen verenvuoto	
Kuulo ja tasapainoelin				Korvan verenvuoto	
Sydän				Sydäninfarkti, sydämen tamponaatio, perikardiaalinen verenvuoto, sepelvaltimotromboosi, angina pectoris, bradykardia, kammiotakykardia, rintakipu	

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

a. Haittavaikutukset tunnistettu myyntiluvan jälkeen saadun kokemuksen perusteella

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

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

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

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

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

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

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

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

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

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

Noin 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 infuusioaikan verenvuoto, jonka hoitamiseen tarvittiin radiologista tai kirurgista toimenpidettä, läpimitaltaan ≥ 5 cm:n verenpurkauma pistoskohdassa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 40 g/l ilman ilmeistä vuotokohtaa, hemoglobiinin pienenemä ≥ 30 g/l, kun

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

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

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

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

REPLACE-2-tutkimus (angioplastiapotilailla)

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

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

Verihiutaleet, verenvuoto ja hyytyminen

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

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

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

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

Akuutit sydäntapahtumat

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Trombiinilla on keskeinen merkitys hyytymisprosessissa, jossa se pilkkoo fibrinogeeniä fibriniinimonomeereiksi ja aktivoi tekijän XIII tekijäksi XIIIa. Tällöin fibrini kehittää kovalenttisesti sitoutuvan rakenteen, joka stabiloi trombin. Trombiini aktivoi myös tekijöitä V ja VIII, mikä edistää edelleen trombiinin muodostumista ja aktivoi 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 Arg³-Pro⁴-sidoksen, minkä seurauksena trombiinin aktiivisen kohdan toiminta palautuu. Bivalirudiini toimii siis ensin täydellisenä ei-kompetitiivisena trombiinin estäjänä, mutta muuttuu ajan mittaan kompetitiiviseksi estäjäksi, jolloin sen aluksi estämät trombiinimolekyylit voivat vaikuttaa muihin hyytymäsubstraatteihin ja aiheuttaa tarvittaessa hyytymistä.

In vitro -tutkimuksista on saatu viitteitä siitä, että bivalirudiini estää sekä liukoista (vapaata) että hyytymiin sitoutunutta trombiinia. Bivalirudiini säilyy aktiivisena eivätkä 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 hyytymisaajan, aktivoitujen partiaalisen tromboplastiiniajan, protrombiiniajan, INR:n ja trombiiniajan pitenemisenä. Bivalirudiinin anto laskimoon aiheuttaa mitattavissa olevan hyytymisen eston minuuttien kuluessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bivalirudiinin farmakodynaamisia vaikutuksia voidaan arvioida mittaamalla hyytymisen estoa, myös aktivoitua hyytymisaikaa (ACT). Aktivoitujen hyytymisaajan 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 angioplastiatoinenpiteiden aikana.

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

HORIZONS-tutkimus oli prospektiivinen, kaksijaarainen, sokkoutettu, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin bivalirudiinin turvallisuutta ja tehokkuutta ST-nousuinfarktipotilailla, joille tehtiin primaarinen angioplastia sekä stentin istutus, joko paklitakselia hitaasti vapauttava stentti (TAXUSTM) tai muuten samanlainen mutta päällystämätön metallistentti (Express²TM). 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)

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

*Merkitsevyys.

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

²Merkittävä verenvuoto määriteltiin ACUITY-luokituksen mukaisesti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Klopidogreeli ennen angiografiaa tai ennen pallolaajennusta

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ Enoksapariinia käytettiin vertailulääkkeenä vain ACUITY-tutkimuksessa.

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

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

*Klopidogreeli ennen angiografiaa tai pallolaajennusta.

Verenvuodon määritelmät

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

häviää. Noin 20 % bivalirudiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Ikääntyneet potilaat

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

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta bivalirudiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavia lääkkeitä ei tulisi antaa saman laskimokanyylin kautta kuin bivalirudiinia, 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.

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

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

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

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

Välikonsentraatti: Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

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

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

säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Bivalirudin Reig Jofre on saatavilla 2 ja 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmistusohjeet

Bivalirudin Reig Jofre tulee valmistaa ja antaa potilaalle aseptisissä olosuhteissa.

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

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

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

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

Käyttövalmiiksi saattaminen voi kestää jopa 3-4 minuuttia.

Käyttämättä jäänyt valmiste ja jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.01.2016

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