

 7. januar 2016

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bivalirudin "Reig Jofre",**

**pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29555

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bivalirudin "Reig Jofre"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 hætteglas indeholder 250 mg bivalirudin.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml 50 mg bivalirudin.

Efter fortynding indeholder 1 ml 5 mg bivalirudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bivalirudin "Reig Jofre" er indiceret som antikoagulans til voksne patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention (PCI), herunder patienter med myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI), som skal have foretaget primær PCI.

Bivalirudin "Reig Jofre" er også indiceret til behandling af voksne med ustabil angina/ myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI) enten i tilfælde af akut eller tidligt indgreb.

Bivalirudin "Reig Jofre" bør administreres sammen med acetylsalicylsyre og clopidogrel.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Bivalirudin "Reig Jofre" skal administreres af læger med erfaring inden for akut koronarbehandling eller koronare interventionsprocedurer.

**Dosering**

Patienter, der skal have foretaget PCI, herunder primær PCI

Til patienter, som skal have foretaget PCI, er den anbefalede dosis bivalirudin en intravenøs bolus på 0,75 mg/kg legemsvægt, direkte efterfulgt af intravenøs infusion med en hastighed på 1,75 mg/kg legemsvægt/time som minimum til afsluttet PCI. Infusionenpå 1,75 mg/kg legemsvægt/time kan forlænges i op til 4 timer efter PCI, hvis det er klinisk relevant, og fortsættes derefter ved en reduceret infusionsdosis på 0,25 mg/kg/time i 4-12 timer, hvis det er klinisk relevant.

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt efter primær PCI for tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI).

Til patienter med akut koronart syndrom (AKS) er den anbefalede startdosis bivalirudin en intravenøs bolus på 0,1 mg/kg legemsvægt efterfulgt af infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time. Patienter, der skal have medicinsk behandling, kan fortsætte med infusion af 0,25 mg/kg legemsvægt/time, i op til 72 timer.

Hvis patienten fortsætter til PCI, bør der inden proceduren indgives en bolus yderligere på 0,5 mg bivalirudin per kg legemsvægt, og infusionen skal øges til 1,75 mg/kg legemsvægt/time under selve proceduren. Efter PCI kan den reducerede infusionsdosis på 0,25 mg/kg legemsvægt/time genoptages over 4-12 timer, hvor det er klinisk relevant.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graft-bypass (CABG) uden brug af pumpe, skal fortsat have intravenøs infusion af bivalirudin op til operationstidspunktet. Umiddelbart før operation administreres en bolus på 0,5 mg/kg legemsvægt efterfulgt af intravenøs infusion på 1,75 mg/kg legemsvægt/time under hele operationsforløbet.

Patienter, der fortsætter til en koronararterie-graff-bypass (CABG) med brug af pumpe, skal fortsat have intravenøs infusion med bivalirudin op til 1 time før operation, hvorefter infusionen afbrydes og patienten behandles med ufraktioneret heparin (UFH).

For at sikre en hensigtsmæssig administration af bivalirudin skal det helt opløste, rekonstituerede og fortyndede præparat blandes grundigt før anvendelse (se pkt. 6). Bolusdosis skal indgives hurtigt intravenøst for at sikre, at hele bolusdosis når patienten, før proceduren starter.

Intravenøse infusionsslanger skal primes med bivalirudin for at sikre kontinuitet i lægemiddelinfusionen efter administration af bolusdosis.

Infusionen skal initieres straks efter administration af bolusdosis for at sikre dosering af patienten før proceduren og kontinuerligt uden afbrydelser under hele proceduren. Sikkerheden og virkningen af en bolusdosis af bivalirudin uden efterfølgende infusion er ikke evalueret og frarådes – også ved en planlagt kortvarig PCI.

Stigning i aktiveret koagulationstid (ACT) kan benyttes som tegn på, at en patient har fået bivalirudin.

5 minutter efter bivalirudin bolus ligger ACT-værdien i gennemsnit på 365 ± 100 sekunder. Hvis ACT-værdien efter 5 minutter er lavere end 225 sekunder, bør der indgives en ny bolusdosis på 0,3 mg/kg.

Når ACT-værdien er over 225 sekunder, er yderligere monitorering ikke nødvendig, forudsat at den fortsatte infusion administreres med 1,75 mg/kg/t.

Hvis stigningen i ACT er utilstrækkelig, skal det overvejes, om der er sket en medicineringsfejl, f.eks. utilstrækkelig blanding af Bivalirudin "Reig Jofre" eller fejl i det intravenøse udstyr.

Den arterielle *sheath* kan fjernes 2 timer efter afsluttet bivalirudininfusion uden monitorering af antikoagulationen.

Brug sammen med andre antikoagulantia

Hos STEMI-patienter, der skal have foretaget primær PCI, skal supplerende standardbehandling før hospitalsindlæggelse omfatte clopidogrel og kan omfatte tidlig administration af UFH (jf. pkt. 5.1).

Bivalirudin "Reig Jofre"behandlingen kan påbegyndes 30 minutter efter seponering af intravenøst administreret ufraktioneret heparin eller 8 timer efter seponering af subkutant administreret lavmolekylært heparin.

Bivalirudin "Reig Jofre" kan benyttes sammen med en GPIIb/IIIa-inhibitor. Yderligere information om brug af bivalirudin med eller uden GPIIb/IIIa-inhibitor kan findes i pkt. 5.1.

Nedsat nyrefunktion

Bivalirudin "Reig Jofre" er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyreinsufficiens (GFR<30 ml/min) samt hos dialyseafhængige patienter (se pkt. 4.3).

Dosis ved AKS (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg legemsvægt/time infusion) skal ikke reduceres hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens.

Ved PCI (uanset om der er initieret behandling for AKS med bivalirudin) bør infusionshastigheden nedsættes til 1,4 mg/kg legemsvægt/time hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min). Bolusdosis skal bibeholdes som beskrevet ovenfor ved AKS eller PCI.

Patienter med nedsat nyrefunktion skal monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn på blødning under PCI, eftersom clearance af bivalirudin er nedsat hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Hvis ACT-værdien er lavere end 225 sekunder, skal der indgives en ny bolusdosis på 0,3 mg/kg, og 5 minutter efter denne bolusdosis skal ACT måles igen.

Hvis stigningen i ACT er utilstrækkelig, skal det overvejes, om der er sket en medicineringsfejl, f.eks. utilstrækkelig blanding af Bivalirudin "Reig Jofre" eller fejl i det intravenøse udstyr.

Nedsat leverfunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig. Farmakokinetiske undersøgelser viser, at levermetabolisme af bivalirudin er begrænset, og man har derfor ikke specifikt undersøgt virkning og sikkerhed af bivalirudin hos patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Der bør udvises særlig opmærksomhed på grund af høj risiko for blødning ved behandling af ældresom følge af aldersbetinget nedsat nyrefunktion. Dosisjustering i denne aldersgruppe bør foretages på basis af den enkeltes nyrefunktion.

Børn

Der er ingen relevant indikation for brug af Bivalirudin "Reig Jofre" til børn eller unge under 18 år.

**Administration**

Bivalirudin "Reig Jofre" er beregnet til intravenøs anvendelse.

Bivalirudin "Reig Jofre" skal først rekonstitueres til en opløsning på 50 mg bivalirudin/ml.

Rekonstitueret materiale skal derefter fortyndes yderligere til en volumen på 50 ml, så der opnås en opløsning på 5 mg bivalirudin/ml.

Rekonstitueret og fortyndet produkt skal blandes grundigt inden indgivelse.

Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs til svagt gul.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Bivalirudin "Reig Jofre" er kontraindiceret hos patienter med:

* en kendt overfølsomhed over for det aktive stof, hirudiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* aktiv blødning eller øget blødningsrisiko på grund af hæmostaseforstyrrelser og/eller irreversible koagulationsforstyrrelser
* alvorlig ukontrolleret hypertension
* subakut bakteriel endocarditis
* svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) samt hos dialyseafhængige patienter

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bivalirudin "Reig Jofre" er ikke beregnet til intramuskulær brug. Må ikke gives intramuskulært.

Blødning

Patienten skal observeres omhyggeligt for symptomer og tegn på blødning under behandlingen, navnlig hvis bivalirudin kombineres med et andet antikoagulantium (se pkt. 4.5). Selv om de fleste blødningstilfælde relateret til bivalirudin opstår ved arteriepunkturstedet hos patienter, som får foretaget PCI, kan blødning opstå hvor som helst under behandlingen. Uforklarede fald i hæmatokrit, hæmoglobin eller blodtryk kan indikere blødning. Behandlingen bør stoppes ved observeret blødning eller mistanke om blødning.

Der er ingen kendt antidot til bivalirudin, men virkengen aftager hurtigt (T½ er 35 - 40 minutter).

Samtidig administration med trombocythæmmere eller antikoagulantia

Kombineret anvendelse af antikoagulantia kan forventes at øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.5). Kliniske og biologiske hæmostaseparametre skal måles regelmæssigt, når bivalirudin kombineres med en trombocythæmmer og et antikoagulerende lægemiddel.

Hos patienter, som tager warfarin og behandles med bivalirudin, skal det overvejes at monitorere INR (International Normalised Ratio) for at sikre, at det vender tilbage til niveauerne fra før behandling efter seponering af bivalirudinbehandlingen.

Overfølsomhed

Allergiske hypersensitivitetsreaktioner er rapporteret med hyppigheden ”ikke almindelig” (≥ 1/1.000 til ≤ 1/100) i de kliniske forsøg. Der bør tages de nødvendige forholdsregler til håndtering af disse. Patienten bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner som omfatter nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af chok skal gældende standard for shockbehandling initieres. I post-marketing rapporter er anafylaksi, herunder anafylaktisk chok med dødelig udgang, rapporteret meget sjældent (<1/10.000) (se pkt. 4.8).

Behandlingsrelaterede positive bivalirudinantistoffer er sjældne og har ikke været forbundet med kliniske tilfælde af allergiske eller anafylaktiske reaktioner. Forsigtighed bør udvises hos patienter som tidligere har været behandlet med lepirudin og som har dannet antistoffer mod lepirudin.

Akut stenttrombose

Akut stenttrombose (<24 timer) er observeret hos patienter med STEMI, der skal have foretaget primær PCI, og er blevet behandlet med revaskularisering af det behandlede kar (TVR) (jf. pkt. 4.8 og 5.1). Patienter skal i mindst 24 timer blive på en klinik, som kan behandle iskæmiske komplikationer, og skal monitoreres omhyggeligt efter primær PCI for tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Brakyterapi

Under behandling med Bivalirudin "Reig Jofre" er set trombedannelse under gamma-brakyterapi-procedurer.

Bivalirudin "Reig Jofre" bør anvendes med forsigtighed under beta-brakyterapi-procedurer.

Hjælpestof

Bivalirudin "Reig Jofre" indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfri”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsundersøgelser har været udført med blodplade-inhibitorer, herunder acetylsalicylsyre, ticlopidin, clopidogrel, abciximab, eptifibatid eller tirofiban. Resultaterne antyder ingen farmakodynamiske interaktioner med disse stoffer.

På baggrund af kendskab til virkningsmekanismen kan kombineret brug af antikoagulantia (heparin, warfarin, trombolytika eller trombocythæmmende stoffer) forventes at øge risikoen for blødning.

I alle tilfælde bør kliniske og biologiske hæmostaseparametre måles regelmæssigt, når bivalirudin kombineres med en trombocythæmmer og et antikoagulerende lægemiddel.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af bivalirudin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår virkningen på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Bivalirudin "Reig Jofre" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med bivalirudin.

Amning

Det vides ikke, om bivalirudin udskilles i human mælk. Bivalirudin "Reig Jofre" bør anvendes med forsigtighed til ammende kvinder.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.
Bivalirudin "Reig Jofre" påvirker ikke eller kun i ubetydelig gradevnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

* De hyppigste alvorlige og letale bivirkninger er major blødning (blødning på indstiksstedet og andre steder, herunder også intrakraniel blødning) og overfølsomhed, herunder også anafylaktisk shock. Der er indberettet sjældne tilfælde af koronararterietrombose og koronar stenttrombose med myokardieinfarkt samt katetertrombose. Administrationsfejl kan medføre letal trombose.
* Hos patienter, som får warfarin, øges INR ved administration af bivalirudin.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger ved bivalirudin fra HORIZONS-, ACUITY- og REPLACE-2-studierne samt fra erfaring efter markedsføring er anført efter systemorganklasse i Tabel 1.

**Tabel 1: Bivirkninger ved bivalirudin fra HORIZONS-, ACUITY-og REPLACE-2­studierne samt fra erfaring efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til 1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** |
| Blod og lymfesystem  |  | Fald i hæmoglobin  | Trombocytopeni, anæmi  | Forhøjet INRd  |  |
| Immunsystemet  |  |  | Overfølsomhed, inkl. anafylaktiske reaktioner og shock, inkl. rapporter med letal udgang  |  |  |
| Nervesystemet  |  |  | Hovedpine  | Intrakraniel blødning  |  |
| Øjne  |  |  |  | Intraokulær blødning  |  |
| Øre og labyrint  |  |  |  | Blødning i øret  |  |
| Hjerte  |  |  |  | Myokardieinfarkt Hjertetamponade Hæmo-perikardium Koronararterie­trombose Angina pectoris Bradykardi Ventrikulær takykardi Brystsmerter  |  |
| Vaskulære sygdomme  | Minor blødning på ethvert sted  | Major blødning på ethvert sted, inkl. rapporter med letal udgang  | Hæmatom Hypotension  | Koronar stenttrombose, inkl. rapporter med letal udgangc Trombose, inkl. rapporter med letal udgang AV-fistel Katetertrombose Vaskulær pseudoaneurisme  | Kompartment­syndroma,b  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |  |  | Næseblod Hæmoptyse Faryngeal blødning  | Pulmonal blødning Dyspnøa |  |
| Mave-tarm­kanalen  |  |  | Gastrointestinal blødning (inkl. hæmatemese, melæna, øsofageal blødning, anal blødning), Retroperitoneal blødning Gingival blødning Kvalme  | Peritoneal blødning Retroperitonealt hæmatom Opkastning  |  |
| Hud og subkutane væv  |  | Ekkymose  |  | Udslæt Urticaria  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  |  |  | Rygsmerter Lyskesmerter  |  |
| Nyrer og urinveje  |  |  | Hæmaturi  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet  |  | Blødning på administrations­stedet Hæmatom ved arteriepunktur­stedet >5 cm Hæmatom ved arteriepunktur­stedet <5 cm  |  | Reaktioner på administrations­stedet (gener ved administrations­stedet, smerter ved administra­tionsstedet, reaktioner ved punkturstedet)  |  |
| Traumer,  |  |  |  | Reperfusions-­ |  |
| forgiftninger og  |  |  |  | skade (intet eller  |  |
| Behandlings-komplikationer |  |  |  | langsomt reflow)Kontusion |  |
|  |  |  |  |  |  |

a. Bivirkninger påvist efter markedsføring

b. Kompartmentsyndrom er rapporteret efter markedsføring som en komplikation ved underarmshæmatom efter administration af bivalirudin via arteria radialis

c. Stenttrombose er beskrevet nærmere i pkt. 4.8: HORIZONS-studiet (patienter med STEMI, der får foretaget primær PCI). Der henvises også til pkt. 4.4 vedr. anvisninger for monitorering af akut stenttrombose. Instruktioner angående monitorering af akut stenttrombose findes i pkt. 4.4.

d. Pkt. 4.4 beskriver forsigtighedsregler for monitorering af INR, når bivalirudin administreres samtidig med warfarin.

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

***Blødning***

I alle kliniske forsøg blev blødningsdata indsamlet separat fra andre bivirkninger, og disse er opsummeret i Tabel 6 sammen med de blødningsdefinitioner, der anvendes i hvert forsøg.

HORIZONS-studiet *(patienter med STEMI, der fik foretaget primær PCI)*

*Blodplader, blødning og størkning*

I HORIZONS-studiet var både major og minor blødning almindelig (≥1/100 til <1/10). Forekomsten af major og minor blødning var signifikant mindre hos patienter, som blev behandlet med bivalirudin, i forhold til patienter, som blev behandlet med heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor. Forekomsten af major blødning fremgår af Tabel 6. Major blødning forekom hyppigst på sheath-punkturstedet. Den hyppigste hændelse var et hæmatom på <5 cm ved punkturstedet.

I HORIZONS-studiet blev trombocytopeni rapporteret hos 26 (1,6 %) af de bivalirudinbehandlede patienter og hos 67 (3,9 %) af de patienter, som blev behandlet med heparin plus en GP IIb/IIIa­inhibitor. Alle disse bivalirudinbehandlede patienter fik samtidig acetylsalicylsyre, og alle undtagen 1 fik clopidogrel, mens 15 også fik en GP IIb/IIIa-inhibitor.

ACUITY-studiet *(patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI))*

Følgende data er baseret på en klinisk undersøgelse med bivalirudin hos 13.819 patienter med AKS;

4.612 patienter blev randomiseret til behandling kun med bivalirudin; 4.604 blev randomiseret til behandling med bivalirudin og en GP IIb/IIIa-inhibitor og 4.603 blev randomiseret til behandling med enten ufraktioneret heparin eller enoxaprin og en GP IIb/IIIa-inhibitor. Bivirkninger sås hyppigere hos kvinder og ældre patienter over 65 år sammenlignet med mænd eller yngre patienter, såvel i gruppen behandlet med bivalirudin, som i den heparin-behandlede sammenligningsgruppe.

Cirka 23,3 % af de patienter som fik bivalirudin oplevede mindst én uønsket hændelse og 2,1 % oplevede en lægemiddelrelateret bivirkning. Bivirkningerne ved bivalirudin er grupperet i organklasser og listet i Tabel 1.

*Blodplader, blødning og størkning*

I ACUITY blev blødningsdata indsamlet adskilt fra bivirkningsdata.

Major blødning blev defineret som en af følgende: Intrakraniel, retroperitoneal, intraokulær blødning eller blødning på punkturstedet, hvor radiologisk eller kirurgisk indgreb var nødvendigt, hæmatom ≥5 cm diameter på punkturstedet, reduktion af hæmoglobinkoncentrationen på ≥4 g/dl uden synlig blødningskilde, reduktion af hæmoglobinkoncentrationen på ≥3 g/dl med synlig blødningskilde, gentaget operation for blødning eller brug af ethvert blodprodukt til transfusion. Minor blødning er defineret som en hvilken som helst blødning, som ikke opfyldte kriteriet for en major blødning. Minor blødning var meget almindelig (≥ 1/10), og major blødning var almindelig (≥ 1/100 og < 1/10).

Hyppigheden af major blødning fremgår af Tabel 6 for Intent-to-treat- (ITT) populationen og Tabel 7 for per protokol-populationen (patienter som fik clopidogrel og acetylsalicylsyre).. Både major blødning og minor blødning var signifikant mindre hyppige i gruppen, der kun fik bivalirudin end i heparin-+ GP IIb/IIIa-inhibitor-gruppen og bivalirudin + GP IIb/IIIa-inhibitor-gruppen. Lignende fald i antal blødninger blev observeret hos patienter, der blev skiftet fra heparinbaseret behandling til behandling med bivalirudin (N=2.078).

Major blødning optrådte hyppigst på sheath-punkturstedet. Andre mindre hyppigt observerede blødningssteder med blødning med en frekvens på over 0,1 % (ikke almindelig) omfattede: ”andre” punktursteder, retroperitonealt, mave-tarmkanal, øre, næse eller hals.

Trombocytopeni blev rapporteret hos 10 bivalirudin-behandlede patienter, som deltog i ACUITY­undersøgelsen (0,1 %). Størstedelen af disse patienter var i samtidig behandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel, og 6 ud af 10 patienter fik også en GP IIb/IIIa-hæmmer. Dødeligheden blandt disse patienter var lig nul.

REPLACE-2-studiet *(patienter, der får foretaget PCI)*

Følgende data er baseret på en klinisk undersøgelse med bivalirudin med 6.000 patienter, som fik foretaget PCI, hvoraf halvdelen blev behandlet med bivalirudin (REPLACE-2). Bivirkninger var hyppigere hos kvinder og hos patienter over 65 år i forhold til hos mænd og hos yngre patienter, såvel i gruppen behandlet med bivalirudin som i sammenligningsgruppen behandlet med heparin.

Cirka 30 % af de patienter, som fik bivalirudin, oplevede mindst én uønsket hændelse, og 3 % oplevede en bivirkning. Bivirkninger ved bivalirudin er listet i Tabel 1 efter organklasser.

*Blodplader, blødning og størkning*

I REPLACE-2 blev blødningsdata indsamlet særskilt fra bivirkningsdata. Hyppigheden af major blødning hos ITT-populationen vises i Tabel 6.

Major blødning blev defineret som forekomst af: Intrakraniel blødning, retroperitoneal blødning, blodtab, som udløser transfusion af mindst to portioner fuldblod eller pakkede røde blodceller, eller blødning, som resulterer i et fald i hæmoglobinkoncentrationen på mere end 3 g/dl eller et fald i hæmoglobinkoncentrationen på mere end 4g/dl (eller 12 % i hæmatokrit), uden at der er identificeret en blødningskilde. Minor blødning blev defineret som enhver blødning, som ikke opfyldte kriterier for en major blødning. Minor blødning var meget almindelig (≥ 1/10), og major blødning var almindelig (≥ 1/100 til < 1/10).

Både minor blødning og major blødning var signifikant mindre hyppig i bivalirudingruppen end i heparin-+ GPIIb/IIIa-inhibitor-gruppen. Major blødning opstod hyppigst ved punkturstedet. Andre, mindre hyppigt observerede blødningssteder inkluderede ”andre” punktursteder, retroperitonealt, gastrointestinalt, øre, næse eller hals. Disse forekom med en hyppighed på mere end 0,1 % (ikke almindelig).

I REPLACE-2 forekom trombocytopeni hos 20 bivalirudinbehandlede patienter (0,7 %). De fleste af disse patienter fik samtidig acetylsalicylsyre og clopidogrel, og 10 ud af 20 patienter fik også en GP IIb/IIIa-inhibitor. Dødeligheden blandt disse patienter var lig nul.

***Akutte kardielle tilfælde***

HORIZONS-studiet *(patienter med STEMI, der får foretaget primær PCI)*

Følgende data er baseret på et klinisk forsøg med bivalirudin til patienter med STEMI, der fik foretaget primær PCI. 1.800 patienter blev randomiseret til bivalirudin alene, mens 1.802 blev randomiseret til heparin plus GP IIb/IIIa-inhibitor. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hyppigere i gruppen med heparin plus GP IIb/IIIa end i gruppen, der blev behandlet med bivalirudin.

I alt 55,1 % af de patienter, som fik bivalirudin, oplevede mindst én ugunstig hændelse, og 8,7 % oplevede en bivirkning. Bivirkninger for bivalirudin er anført efter systemorganklasse i Tabel 1. Forekomsten af stenttrombose i løbet af de første 24 timer var 1,5 % hos patienter, som fik bivalirudin, *versus* 0,3 % hos patienter, som fik UFH plus GP IIb/IIIa-inhibitor (p=0,0002). Der forekom to dødsfald efter akut stenttrombose, 1 i hver arm af forsøget. Forekomsten af stenttrombose fra 24 timer til 30 dage var 1,2 % hos patienter, som fik bivalirudin, *versus* 1,9 % hos patienter, som fik UFH plus GP IIb/IIIa-inhibitor (p=0,1553). I alt forekom der 17 dødsfald efter subakut stenttrombose, 3 i bivalirudinarmen og 14 i UFH plus GP IIb/IIIa-armen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i hyppigheden af stenttrombose mellem behandlingsarmene efter 30 dage (p=0,3257) og 1 år (p=0,7754).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

I kliniske studier er der rapporteret om overdosering ved op til 10 gange den anbefalede dosering. Bolusdoser op til 7,5 mg/kg med bivalirudin som enkeltdosis er også rapporteret. Blødning er observeret i nogle rapporter om overdosering.

I tilfælde af overdosering skal behandling med bivalirudin straks afbrydes, og patienten skal overvåges nøje for tegn på blødning.

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandling med bivalirudin afbrydes straks. Der er ingen kendt antidot til bivalirudin, men bivalirudin kan fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: B 01 AE 06. Antitrombotiske midler, direkte virkende trombin-inhibitor.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Bivalirudin "Reig Jofre" indeholder bivalirudin, som er en direkte og specifik trombininhibitor, som bindes både til det katalytiske site og det anionbindende exosite for både det frie trombin i opløsning og det fibrinbundne trombin i tromben.

Trombin spiller en central rolle i den trombotiske proces ved at spalte fibrinogen til fibrinmonomerer og ved at aktivere faktor XIII til faktor XIIIa, således at fibrin danner et kovalent krydsbundet netværk, som stabiliserer tromben. Trombin aktiverer også faktor V og VIII, som fremmer yderligere trombindannelse og aktiverer trombocytterne, hvilket stimulerer aggregation og frigivelse fra granula. Bivalirudin hæmmer alle disse trombinvirkninger.

Bindingen af bivalirudin til trombin – og dermed dets aktivitet – er reversibel, idet trombin langsomt spalter bivalirudin, Arg3-Pro4-bindingen, hvilket medfører en genetablering af trombins funktion som aktiv site. Dermed virker bivalirudin initialt som en komplet non-kompetitiv trombin-inhibitor, men ændrer sig over tid til at blive en kompetetiv inhibitor, som muliggør, at initialt inhiberede trombinmolekyler kan interagere med andre koagulationsubstrater og medvirke til koagulation om nødvendigt.

*In vitro* undersøgelser har vist, at bivalirudin hæmmer både opløst (frit) og fibrinbundet trombin i tromben. Bivalirudin forbliver aktiv og bliver ikke neutraliseret af stoffer, der frigives ved trombocytaktivering.

*In vitro* undersøgelser har også vist, at bivalirudin forlænger den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT), trombintiden (TT) og pro-trombintiden (PT) i normal human plasma på en koncentrationsafhængig måde og at bivalirudin ikke inducerer blodpladeaggregationsrespons mod sera fra patienter med kendt tidligere Heparin-Induceret-Trombocytopeni/Trombose Syndrom (HIT/HITTS).

Hos raske frivillige og patienter udviser bivalirudin en dosis-og koncentrationsafhængig antikoagulationsaktivitet påvist ved forlængelse af ACT, aPTT, PT, INR og TT. Intravenøs administration af bivalirudin viser målbar antikoagulation inden for minutter.

Farmakodymanisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af bivalirudin kan vurderes ved måling af antikoagulationsaktivitet, herunder ACT. ACT-værdien er positivt korreleret med dosis og plasmakoncentrationen af den indgivne mængde bivalirudin. Data fra 366 patienter viser, at ACT ikke påvirkes af samtidig behandling med en GP IIb/IIIa-inhibitor.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kliniske undersøgelser har bivalirudin vist sig at give tilstrækkelig antikoagulation under PCI-procedurer.

HORIZONS-studiet *(patienter med STEMI, der får foretaget primær PCI)*

HORIZONS-studiet var et prospektivt, enkeltblindt, randomiseret, multicenterforsøg med to arme udført med henblik på at klarlægge bivalirudins sikkerhed og virkning hos patienter med STEMI, der får foretaget en primær PCI-med stentimplantation med enten en langsomt afgivende *paclitaxel*­afgivende *stent* (TAXUS™) eller en i øvrigt identisk stent i bart metal uden overfladebehandling (Express2™). I alt 3.602 patienter blev randomiseret til at få enten bivalirudin (1.800 patienter) eller ufraktioneret heparin plus en GP IIb/IIIa-inhibitor (1.802 patienter). Alle patienter fik acetylsalicylsyre og clopidogrel, og dobbelt så mange patienter (omtrent 64 %) fik en begyndelsesdosis clopidogrel på 600 mg i stedet for en begyndelsesdosis clopidogrel på 300 mg. Omtrent 66 % af patienterne var tidligere blevet behandlet med ufraktioneret heparin.

Den bivalirudindosis, der blev brugt i HORIZONS, var den samme, som blev anvendt i REPLACE-2­studiet (bolus på 0,75 mg/kg efterfulgt af en infusion på 1,75 mg/kg legemsvægt/time). I alt 92,9 % af de behandlede patienter gennemgik primær PCI som deres primære behandlingsstrategi.

Analysen og resultaterne for HORIZONS-studiet efter 30 dage for den samlede (ITT) population fremgår af Tabel 2. Resultaterne efter 1 år stemte overens med resultaterne efter 30 dage.

Blødningsdefinitioner og resultater fra HORIZONS-studiet fremgår af Tabel 6.

**Tabel 2. HORIZONS 30-dages forsøgsresultater (intent-to-treat-population)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkt**  | **Bivalirudin (%)**  | **Ufraktioneret heparin + GP IIb/IIIa­inhibitor (%)**  | **Relativ risiko [95 % CI]**  | **p-værdi\***  |
|  | N= 1.800  | N= 1.802  |  |  |
| **Sammensat, 30 dage**  |
| MACE1  | 5,4  | 5,5  | 0,98[0,75-1,29] | 0,8901 |
| Major blødning2  | 5,1  | 8,8  | 0,58[0,45-0,74] | <0,0001 |
| **Iskæmiske komponenter**  |  |  |  |
| Alle dødsårsager  | 2,1  | 3,1  | 0,66[0,44-1,0] | 0,0465 |
| Reinfarkt  | 1,9  | 1,8  | 1,06[0,66-1,72] | 0,8003 |
| Iskæmi trods revaskularisering af det behandlede kar  | 2,5  | 1,9  | 1,29[0,83-1,99] | 0,2561 |
| Apopleksi  | 0,8  | 0,7  | 1,17[0,54-2,52] | 0,6917 |

\* Superioritet p-værdi.

1 Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events (MACE) blev defineret som forekomst af ethvert af følgende: Død, reinfarkt, apopleksi eller iskæmi trods revaskularisering af det behandlede kar.

2 Major blødning blev defineret ved hjælp af blødningsskalaen i ACUITY.

ACUITY-studiet *(patienter med ustabil angina/myokardieinfarkt uden ST-elevation (UA/NSTEMI))*

ACUITY-studiet var et prospektivt, randomiseret open label-studie med bivalirudinbehandling med eller uden GP IIb/IIIa-inhibitor (henholdsvis arm B eller C) versus behandling med ufraktioneret heparin eller enoxaparin med GP IIb/IIIa-inhibitor (arm A). Det inkluderede 13.819 patienter med høj risiko for AKS.

I ACUITY-studiets arm B og C var den rekommanderede bivalirudindosis en initialt postrandomiseret intravenøs bolus på 0,1 mg/kg legemsvægt efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion med 0,25 mg/kg legemsvægt/time under angiografi eller som klinisk påkrævet.

Patienter,, der gik videre til en PCI,, fik en ekstra intravenøs bolus af bivalirudin på 0,5 mg/kg legemsvægt efterfulgt af en øget intravenøs -infusion op til 1,75 mg/kg legemsvægt/time.

I ACUITY-studiets arm A blev UFH eller enoxaparin administreret i henhold til relevante retningslinjer for AKS-patienter med UA og NSTEMI. Patienter i arm A og B blev også randomiseret til behandling med GP IIb/IIIa-inhibitor enten på randomiseringstidspunktet (før angiografi) eller ved PCI. I alt 356 patienter (7,7 %) som var randomiseret til arm C blev også behandlet med en GP IIb/IIIa-inhibitor.

Højrisiko-patienter i ACUITY-populationen, som havde brug for en angiografi inden for 72 timer, blev ligeligt fordelt ud på de tre behandlingsarme. Cirka 77 % af patienterne havde tilbagevendende iskæmi, cirka 70 % havde dynamiske EKG-forandringer eller forhøjede kardiale biomarkører, cirka 28 % havde diabetes og cirka 99 % af alle patienter undergik en angiografi inden for 72 timer.

Efter angiografi blev patienterne enten henvist til medicinsk behandling (33 %), PCI (56 %) eller CABG (11 %). Patienter fra studiet, der fik blodfortyndende behandling, fik det i form af acetylsalicylsyre og clopidogrel.

De primære analyser og resultater af ACUITY ved 30 dage og 1 år er vist i Tabel 3 og 4 for den samlede population (ITT) og for patienter, der fik acetylsalicylsyre og clopidogrel som foreskrevet i protokollen (før angiografi eller før PCI).

**Tabel 3. ACUITY-studiet: 30-dages endepunktsdata og 1 årsdata og forskelle mellem det sammensatte iskæmiske endepunkt og dens bestanddele overfor den samlede population (ITT)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Samlede population (ITT)**  |  |
| **Arm A UFH/enox +GP IIb/IIIa­inhibitor (N=4.603) %** | **Arm B** **bival +GP IIb/IIIa­inhibitor (N=4.604) %** | **B – A Forskel i risiko** **(95 % CI)** | **Arm C** **Bival alene (N=4.612) %** | **C – A** **Forskel i risiko** **(95 % CI)** |
| **30-dage**  |  |  |  |
| **Sammensat iskæmi**  | 7,3  | 7,7  | 0,48(-0,60-1,55) | 7,8  | 0,55(-0,53-1,63) |
| **Død**  | 1,3  | 1,5  | 0,17(-0,31-0,66) | 1,6  | 0,26(-0,23-0,75) |
| **Myokardie­infarkt**  | 4,9  | 5,0  | 0,04(-0,84-0,93) | 5,4  | 0,45(-0,46-1,35) |
| **Uplanlagt revask.**  | 2,3  | 2,7  | 0,39(-0,24-1,03) | 2,4  | 0,10(-0,51-0,72) |
| **1 år**  |  |  |  |
| **Sammensat iskæmi**  | 15,3  | 15,9  | 0,65(-0,83-2,13) | 16,0  | 0,71(-0,77-2,19) |
| **Død**  | 3,9  | 3,8  | 0,04(-0,83-0,74) | 3,7  | -0,18(-0,96-0,60) |
| **Myokardie­infarkt**  | 6,8  | 7,0  | 0,19(-0,84-1,23) | 7,6  | 0,83(-0,22-1,89) |
| **Uplanlagt revask.**  | 8,1  | 8,8  | 0,78(-0,36-1,92) | 8,4  | 0,37(-0,75-1,50) |

**Tabel 4. ACUITY studiet; 30-dages endepunkt og 1 årsdata og forskelle mellem det sammensatte iskæmiske endepunkt og dets bestanddele overfor patienter der blev behandlet med acetylsalicylsyre og clopidogrel per protokolgruppe\***

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Patienter behandlet med acetylsalicylsyre & clopidogrel per protokolgruppe**  |
| **Arm A UFH/enox +GP IIb/IIIa­inhibitor (N=2.842) %** | **Arm B****bival +GP IIb/IIIa­inhibitor (N=2.924) %** | **B – A Forskel i risiko****(95 % CI)** | **Arm C****bival alene (N=2.911) %** | **C – A****Forskel i risiko****(95 % CI)** |
| **30 dage**  |  |
| **Sammensat iskæmi**  | 7,4  | 7,4  | 0,03(-1,32-1,38) | 7,0  | -0,35(-1,68-0,99) |
| **Død**  | 1,4  | 1,4  | -0,00(-0,60-0,60) | 1,2  | -0,14(-0,72-0,45) |
| **Myokardie­infarkt**  | 4,8  | 4,9  | 0,04(-1.07-1.14) | 4,7  | -0,08(-1,18-1,02) |
| **Uplanlagt revask.**  | 2,6  | 2,8  | 0,23(-0,61-1,08) | 2,2  | -0,41(-1,20-0,39) |
| **1 år**  |  |
| **Sammensat iskæmi**  | 16,1  | 16,8  | 0,68(-1,24-2,59) | 15,8  | -0,35(-2,24-1,54) |
| **Død**  | 3,7  | 3,9  | 0,20(-0,78-1,19) | 3,3  | -0,36(-1,31-0,59) |
| **Myokardie­infarkt**  | 6,7  | 7,3  | 0,60(-0,71-1,91) | 6,8  | 0,19(-1,11, 1,48) |
| **Uplanlagt revask.**  | 9,4  | 10,0  | 0,59(-0,94-2,12) | 8,9  | -0,53(-2,02-0,96) |

\* clopidogrel præ-angiografi eller præ-PCI

Hyppigheden af blødningstilfælde ved både ACUITY-skalaen og TIMI-skalaen frem til dag 30 for intent-to-treat-populationen er vist i Tabel 6. Hyppigheden af blødningstilfælde ved både ACUITY­skalaen og TIMI-skalaen ved dag 30 for per protokol-populationen er vist i Tabel 7. Fordelen ved bivalirudin i forhold til UFH/enoxaparin plus GP IIb/IIIa-inhibitor for blødningshændelser blev kun observeret i monoterapiarmen med bivalirudin.

REPLACE-2-studiet *(patienter, der får foretaget PCI)*

Resultaterne dag 30 baseret på firdobbelte og tredobbelte endepunkter fra en randomiseret, dobbelt­blind undersøgelse med over 6000 patienter, som fik foretaget PCI (REPLACE-2), er vist i Tabel 5. Blødningsdefinitioner og -resultater fra REPLACE-2-studiet fremgår af Tabel 6.

**Tabel 5. REPLACE-2-studieresultater: 30-dages endepunkt (intent-to-treat- og per-protokolpopulation)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endepunkt**  | **Intent-to-treat**  | **Per-protokol**  |
| **bivalirudin (N=2.994) %**  | **heparin** + **GP IIb/IIIa­inhibitor (N=3.008) %**  | **bivalirudin (N=2.902) %**  | **heparin** + **GP IIb/IIIa­inhibitor (N=2.882) %**  |
| Firdobbelt endepunkt  | 9,2  | 10,0  | 9,2  | 10,0  |
| Tredobbelt endepunkt\*  | 7,6  | 7,1  | 7,8  | 7,1  |
| Delelementer:  |  |  |
|  Død  | 0,2  | 0,4  | 0,2  | 0,4  |
|  Myokardieinfarkt  | 7,0  | 6,2  | 7,1  | 6,4  |
|  Major blødning\*\* (baseret på non-TIMI kriterier-se pkt. 4.8)  | 2,4  | 4,1  | 2,2  | 4,0  |
|  Tidlig revaskularisering  | 1,2  | 1,4  | 1,2  | 1,3  |

\* undtaget delelementet alvorlige blødninger \*\*p < 0,001.

**Tabel 6. Hyppigheden af major blødning i kliniske forsøg med bivalirudin 30-dages endepunkt for intent-to-treat-populationer.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Bivalirudin (%)**  | **Bival + GP IIb/IIIa­inhibitor (%)**  | **UFH/Enox1 + GP IIb/IIIa­inhibitor (%)**  |
| 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  |
| **Protokol­defineret major blødning**  | 2,4 | 3,0 | 5,1 | 5,3 | 4,1 | 5,7 | 8,8 |
| **TIMI: Major blødning (ikke-CABG) blødning**  | 0,4 | 0,9 | 1,8 | 1,8 | 0,8 | 1,9 | 3,2 |

1 Enoxaparin blev kun anvendt som komparator i ACUITY.

**Tabel 7. ACUITY-studiet. Blødningshændelser op til dag 30 for den population af patienter, som fik acetylsalicylsyre og clopidogrel ifølge protokol\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **UFH/enoxaparin + GP IIb/IIIa-inhibitor (N= 2.842) %**  | **Bivalirudin + GP IIb/IIIa-inhibitor (N=2.924) %**  | **Bivalirudin alene (N=2.911) %**  |
| ACUITY-skala major blødning  | 5,9  | 5,4  | 3,1  |
| TIMI-skala major blødning  | 1,9  | 1,9  | 0,8  |

\*clopidogrel præangiografi eller præ-PCI

Blødningsdefinitioner

REPLACE-2 major blødning blev defineret som forekomsten af ethvert af følgende: Intrakraniel blødning, retroperitoneal blødning, blodtab førende til transfusion af mindst to enheder helblod eller pakkede erytrocytter, eller blødning, der resulterer i et hæmoglobinfald på mere end 3 g/dl, eller et fald i hæmoglobin på mere end 4 g/dl (eller 12 % af hæmatokrit) uden identificeret blødningssted. ACUITY major blødning blev defineret som ethvert af følgende: Intrakraniel, retroperitoneal, intraokulær, blødning på adgangsstedet, der kræver radiologisk eller kirurgisk indgreb, ≥5 cm diameter hæmatom på punkturstedet, reduktion i hæmoglobinkoncentrationen på ≥4 g/dl uden identificeret blødningssted, reduktion i hæmoglobinkoncentrationen på ≥3 g/dl med identificeret blødningssted, transfusion af et hvilket som helst blodprodukt. Major blødning i HORIZONS-studiet blev defineret ved hjælp af ACUITY-skalaen. TIMI major blødning blev defineret som intrakraniel blødning eller et fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥5 g/dl.

HeparinInduceret Trombocytopeni (HIT) og HeparinInduceret TrombocytopeniTromboseSyndrom (HIT/HITTS)

Kliniske studier med et lille antal patienter har givet begrænset viden om brug af Bivalirudin "Reig Jofre" hos patienter med HIT/HITTS.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske egenskaber af bivalirudin er blevet undersøgt og har vist sig at være lineære hos patienter, som skal have foretaget perkutan koronar intervention og hos patienter med AKS.

Absorption

Biotilgængeligheden af bivalirudin ved intravenøst brug er fuldstændig og øjeblikkelig. Middel *steady state* koncentrationen af bivalirudin ved en konstant intravenøs infusion på 2,5 mg/kg legemsvægt/time er 12,4 μg/ml.

Fordeling

Bivalirudin fordeles hurtigt mellem blod og ekstracellulære væsker. *Steady state* distributionsvolumen er 0,1 l/kg. Bivalirudin binder sig ikke til plasmaproteiner (andre end trombin) eller til erytrocytter.

Biotransformation

Da bivalirudin er et peptid, forventes det at blive kataboliseret til dets bestanddele af aminosyrer med efterfølgende optagelse af aminosyrerne i kroppen. Bivalirudin metaboliseres af proteaser, inklusive trombin. Den primære metabolit, som fremkommer når Arg3-Pro4-bindingen af den N-terminale sekvens fraspaltes af trombin, er ikke aktiv på grund af tabet af affinitet til det katalytiske site på trombin. Cirka 20 % af bivalirudin udskilles uforandret i urinen.

Elimination

Koncentration/tids-profilen efter intravenøs administration er godt beskrevet ved en to-kompartment model. Eliminationen følger en 1. ordens- proces med en terminal halveringstid på 25 ± 12 minutter hos patienter med normal nyrefunktion. Den relaterede clearance er cirka 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Nedsat leverfunktion

Bivalirudins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, men forventes at være uændret, idet bivalirudin ikke metaboliseres af leverenzymer som cytokrom P-450 isoenzymer.

Nedsat nyrefunktion

Den systemiske clearance af bivalirudin falder med den glomerulære filtrationsratio (GFR). Clearance af bivalirudin er ens hos patienter med normal nyrefunktion og hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Clearance er reduceret med cirka 20 % hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, og med 80 % hos dialyseafhængige patienter (se Tabel 8).

**Tabel 8. Farmakokinetiske parametre for bivalirudin hos patienter med normal og nedsat nyrefunktion***.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nyrefunktion (GFR)**  | **Clearance (ml/min/kg)**  | **Halveringstid (minutter)**  |
| Normal nyrefunktion (≥ 90 ml/min)  | 3,4  | 25  |
| Let nedsat nyrefunktion (60-89 ml/min)  | 3,4  | 22  |
| Moderat nedsat nyrefunktion (30-59 ml/min)  | 2,7  | 34  |
| Svært nedsat nyrefunktion (10-29 ml/min)  | 2,8  | 57  |
| Dialyseafhængige patienter (der ikke er i dialyse)  | 1,0  | 3,5 timer  |

Ældre

Farmakokinetik er undersøgt hos ældre som en del af en nyrefarmakokinetik-undersøgelse. Dosisjustering i denne aldersgruppe bør foretages på basis af den enkeltes nyrefunktion, se pkt. 4.2.

Køn

Der er ingen kønsforskelle i bivalirudins farmakokinetik.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Toksicitet hos dyr udsat for gentagen eller kontinuerlig eksponering (fra 1 dag til 4 ugers behandlingsniveau med op til 10 gange klinisk *steady stat*e plasmakoncentration) var begrænset til overdreven farmakologisk virkning. Sammenligning af enkeltdosis- og flerdosisundersøgelser viste, at toksiciteten primært var relateret til varigheden af behandlingen. Alle bivirkninger, primære og sekundære, forårsaget af ekstraordinær stor farmakologisk aktivitet, var reversible. Bivirkninger forårsaget af forlænget fysiologisk stress som resultat af en non-hæmostatisk koagulationstilstand forekom ikke efter kort tids behandling – hvilket er sammenligneligt med klinisk brug -selv ved meget højere doser.

Bivalirudin er beregnet til korttidsbehandling, og der foreligger derfor ikke data på langtidskarcinogenicitets-potentialet af bivalirudin. Dog har bivalirudin ikke vist hverken mutagen eller klastogen virkning i de gennemførte standardundersøgelser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol

Natriumhydroxid (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Nogle lægemidler bør ikke administreres intravenøst via det samme system som bivalirudin, da det resulterer i uklarheder, dannelse af mikropartikler eller udfældninger, der kan ses med det blotte øje i opløsningen. Det drejer sig om alteplase, amiodaron, amphotericin B, chlorpromazinhydrochlorid (HCI), diazepam, prochlorperazinedisylat, reteplase, streptokinase og vancomycin.

Følgende 6 lægemidler udviser koncentrationsafhængig uforligelighed med bivalirudin. I Tabel 9 opsummeres kendte forligelige og uforligelige koncentrationer af disse stoffer. De lægemidler, der er uforligelige med med bivalirudin i højere koncentrationer er: Dobutaminhydrochlorid, famotidin, haloperidollactat, labetalolhydrochlorid, lorazepam og promethazin HC1.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der nævnes i pkt. 6.6.

**Tabel 9. Lægemidler med koncentrationsafhængig uforligelighed med bivalirudin.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lægemidler**  | **Forligelig dosiskoncentration**  | **Uforligelig dosiskoncentration**  |
| Dobutaminhydrochlorid  | 4 mg/ml  | 12,5 mg/ml  |
| Famotidin  | 2 mg/ml  | 10 mg/ml  |
| Haloperidollactat  | 0,2 mg/ml  | 5 mg/ml  |
| Labetalolhydrochlorid  | 2 mg/ml  | 5 mg/ml  |
| Lorazepam  | 0,5 mg/ml  | 2 mg/ml  |
| Promethazinhydrochlorid  | 2 mg/ml  | 25 mg/ml  |

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 2 – 8 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil. Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Den fortyndede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C. Opløsningen er under disse forhold både kemisk og fysisk stabil.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Produktet bør ud fra en mikrobiologisk synsvinkel anvendes straks, medmindre åbning/rekonstitution/fortynding er blevet foretaget under forhold der udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis den rekonstituerede/fortyndede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10 ml engangshætteglas af type I glas, lukket med en gummiprop (chlorbutyl) og forseglet med en aluminium forsegling med flip-off hætte.

Pakningsstørrelser: 2 og 10 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Vejledning til klargøring

Opløsning, fortynding og indgivelse bør udføres under aseptiske forhold.

Tilsæt 5 ml sterilt vand til et hætteglas Bivalirudin "Reig Jofre" og vend hætteglasset forsigtigt, indtil alt tørstof er opløst og opløsningen syner helt klar.

Udtræk de 5 ml opløsning fra hætteglasset og fortynd i et totalt volumen på 50 ml ved tilsætning i enten en 5 % glucoseopløsning til injektion eller en 9 mg/ml natriumchloridopløsning til injektion (0,9 %), således at den endelige koncentration af bivalirudin bliver 5 mg/ml.

Den rekonstituerede/fortyndede opløsning bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning både efter tilsætning af de 5 ml samt efter den endelige fortynding til 50 ml. Opløsninger, der indeholder partikler, bør ikke anvendes.

Den rekonstituerede/fortyndede opløsning vil være klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul.

Rekonstituering kan kræve op til 3 eller 4 minutter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

Gran Capitán 10

08970 Sant Joan Despí, Barcelona

Spanien

**Repræsentant**

Bioglan AB

Box 50310

Borggatan 31

202 13 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55214

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. januar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-