SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bivalirudine Accord 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 mg bivalirudine.

Na reconstitutie bevat 1 ml 50 mg bivalirudine.
Na verdunning bevat 1 ml 5 mg bivalirudine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie (poeder voor concentraat).
Steriel wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

Gereconstitueerd concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
pH in het bereik van 4,6 – 6,0 en osmolaliteit in het bereik van 250 – 450 mOsmol/kg van de gereconstitueerde oplossing (concentratie 50 mg/ml).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bivalirudine Accord is geïndiceerd voor gebruik als een anticoagulans bij volwassen patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) die primaire PCI ondergaan.

Bivalirudine Accord is ook geïndiceerd voor gebruik voor de behandeling van volwassen patiënten met instabiele angina / myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI) gepland voor dringende of vervroegde interventie.

Bivalirudine Accord dient met acetylsalicylzuur en clopidogrel toegediend te worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bivalirudine Accord moet door een arts, gespecialiseerd in acute coronaire zorg of in coronaire interventies, toegediend worden.

Dosering

Patiënten die een PCI ondergaan, inclusief patiënten met myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) die primaire PCI ondergaan

De aanbevolen dosering van bivalirudine bij patiënten die PCI ondergaan, is een intraveneuze bolus van 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met een snelheid van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur gedurende op zijn minst de duur van de ingreep. De infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur mag tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven en bij een verlaagde dosis van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht/uur gedurende een aanvullende 4-12 uur indien dit klinisch noodzakelijk is. Bij STEMI-patiënten moet de infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur tot maximaal 4 uur na de PCI worden gegeven en bij een verlaagde dosis van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht/uur gedurende een aanvullende 4-12 uur indien dit klinisch noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

Na primaire PCI dienen patiënten zorgvuldig gemonitord te worden op tekenen en symptomen van myocardischemie.

Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI)

De aanbevolen startdosering van bivalirudine bij patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) die medisch behandeld worden, is een intraveneuze bolus van 0,1 mg/kg gevolgd door een infuus van 0,25 mg/kg/uur. Patiënten die medisch zullen worden behandeld, mogen het infuus van 0,25 mg/kg/uur voortzetten tot maximum 72 uur. Als een PCI wordt uitgevoerd bij een patiënt die medisch behandeld wordt, moet een extra bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine worden toegediend vóór de ingreep en moet het infuus gedurende de ingreep worden verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur.
Na een PCI kan de lagere infuussnelheid van 0,25 mg/kg/uur gedurende 4 tot 12 uur worden hervat indien klinisch noodzakelijk.

Bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) zonder pomp ondergaan, moet het intraveneuze infuus met bivalirudine worden voortgezet tot het moment van de ingreep. Net voor de ingreep moet een bolus van 0,5 mg/kg worden toegediend, gevolgd door een intraveneus infuus van 1,75 mg/kg/uur gedurende de ingreep.

Bij patiënten die een CABG-ingreep met pomp ondergaan, moet het intraveneuze infuus met bivalirudine worden voortgezet tot 1 uur voor de ingreep. Daarna moet het infuus worden stopgezet en moet de patiënt met ongefractioneerde heparine (UFH) worden behandeld.

Om de juiste toediening van bivalirudine zeker te stellen, moet het volledig opgeloste, gereconstitueerde en verdunde product goed gemengd worden vóór toediening (zie rubriek 6.6). De bolusdosis dient met een snelle duw intraveneus toegediend te worden om zeker te stellen dat de volledige bolus de patiënt vóór aanvang van de procedure bereikt.

Om continuïteit van geneesmiddelinfusie na toediening van de bolus zeker te stellen dienen intraveneuze infusielijnen voorgevuld te worden met bivalirudine.

De infusie dient onmiddellijk na toediening van de bolusdosis te worden geïnitieerd, waardoor toediening aan de patiënt voorafgaand aan de procedure zeker wordt gesteld, en voor de duur van de procedure ononderbroken te worden voortgezet. De veiligheid en werkzaamheid van een bolusdosis bivalirudine zonder de daarop volgende infusie zijn niet geëvalueerd; dit wordt niet aanbevolen, zelfs wanneer een korte PCI-procedure is gepland.

Een verhoging in de geactiveerde stollingstijd (ACT) kan worden gebruikt als een indicatie dat een patiënt bivalirudine heeft ontvangen

De ACT-waarden 5 minuten na een bolus van bivalirudine bedragen gemiddeld 365 +/- 100 seconden. Indien de 5-minuten ACT-waarde lager is dan 225 seconden, dient een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg toegediend te worden.

Zodra de ACT-waarde hoger is dan 225 seconden, is geen verdere opvolging noodzakelijk indien de 1,75 mg/kg/uur infusie dosis juist werd toegediend.

Wanneer onvoldoende ACT-verhoging wordt waargenomen, dient de mogelijkheid van een medicatiefout te worden overwogen, bijvoorbeeld inadequaat mengen van bivalirudine of falen van intraveneuze apparatuur.

De arteriële katheter kan verwijderd worden 2 uur na stopzetting van de infusie van bivalirudine zonder anticoagulatie-monitoring.

Gebruik met andere anticoagulansbehandeling
Bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergaan, dient voorafgaand aan ziekenhuisopname standaard als bijkomende behandeling clopidogrel te worden gegeven en mag voorafgaand aan ziekenhuisopname vroege toediening van UFH plaatsvinden (zie rubriek 5.1).

Patiënten kunnen worden gestart op Bivalirudine Accord 30 minuten na stopzetting van intraveneus toegediende ongefractioneerde heparine, of 8 uur na stopzetting van subcutaan toegediende laagmoleculaire heparine.

Bivalirudine Accord kan gebruikt worden in combinatie met een GP IIb/IIIa-remmer. Voor nadere informatie met betrekking tot het gebruik van bivalirudine met of zonder een GP IIb/IIIa-remmer, zie rubriek 5.1.

Nierinsufficiëntie
Bivalirudine Accord is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en ook bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie hoeft de ACS-dosering (bolus 0,1 mg/kg /infuus 0,25 mg/kg/uur) niet te worden aangepast.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR 30-59 ml/min) die een PCI moeten ondergaan (en al dan niet worden behandeld met bivalirudine voor een ACS), moet de infuussnelheid verlaagd worden tot 1,4 mg/kg/uur. De bolusdosis, volgens de dosering beschreven hierboven onder ACS of PCI, dient niet gewijzigd te worden.

Patiënten met een nierfunctiestoornis dienen zorgvuldig te worden gemonitord op klinische verschijnselen van bloeding tijdens PCI, daar klaring van bivalirudine bij deze patiënten is verminderd (zie rubriek 5.2).

Wanneer de ACT na 5 minuten minder dan 225 seconden blijkt, dient er een tweede bolusdosis van 0,3 mg/kg te worden toegediend. De ACT dient 5 minuten na toediening van deze tweede bolusdosis opnieuw te worden gecontroleerd.

Wanneer onvoldoende ACT-verhoging wordt waargenomen, dient de mogelijkheid van een medicatiefout te worden overwogen, bijvoorbeeld inadequaat mengen van Bivalirudine Accord of falen van intraveneuze apparatuur.

Leverinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing vereist. Farmacokinetische studies tonen aan dat het levermetabolisme van bivalirudine beperkt is; bijgevolg werden de veiligheid en de werkzaamheid van bivalirudine niet specifiek bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Ouderen
Verhoogde oplettendheid vanwege hoog risico op bloeding dient betracht te worden bij ouderen ten gevolge van de leeftijdgerelateerde afname van de nierfunctie. Dosisaanpassingen voor deze leeftijdsgroep dient gebaseerd te zijn op de nierfunctie.

Pediatrische patiënten
Er is momenteel geen indicatie voor het gebruik van Bivalirudine Accord bij kinderen jonger dan 18 jaar en er kan geen doseringsadvies worden gegeven. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2.

<u>Wijze van toediening</u>

Bivalirudine Accord is bedoeld voor intraveneus gebruik.

Bivalirudine Accord dient in eerste instantie te worden gereconstitueerd tot een oplossing van 50

mg/ml bivalirudine. Het gereconstitueerde product dient dan verder te worden verdund in een totaal volume van 50 ml om te komen tot een oplossing van 5 mg/ml bivalirudine.

Het gereconstitueerde en verdunde product dient vervolgens grondig gemengd te worden alvorens te worden toegediend. De gereconstitueerde/verdunde oplossing is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot iets gele oplossing.

Bivalirudine Accord wordt toegediend als een regime op basis van gewicht en bestaat uit een initiële bolus (door een snelle intraveneuze push), gevolgd door een IV-infusie.

Voor instructies over de reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Bivalirudine Accord is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor hirudines.
- een actieve bloeding of een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van hemostasestoornissen en/of irreversibele stollingsstoornissen.
- ernstige ongecontroleerde hypertensie.
- subacute bacteriële endocarditis.
- ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bivalirudine Accord is niet bestemd voor intramusculair gebruik. Niet intramusculair toedienen.

Bloedingen

De patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden voor symptomen en tekens van bloeding tijdens de behandeling, vooral als bivalirudine gecombineerd wordt met een ander anticoagulans (zie rubriek 4.5). Hoewel de meeste bloedingen in associatie met bivalirudine optreden op de plaats van de arteriële punctie bij patiënten die een PCI ondergaan, kan de bloeding op om het even welke plaats tijdens de behandeling optreden. Onverklaarde dalingen in hematocriet, hemoglobine of bloeddruk kunnen wijzen op een bloeding. De behandeling moet stopgezet worden als er een bloeding wordt waargenomen of vermoed.

Er is geen bekend antidotum voor bivalirudine, maar zijn effect vermindert snel (T½ 25 ± 12 minuten).

Langdurige infusies van bivalirudine na PCI bij een aanbevolen dosering zijn niet in verband gebracht met een verhoogd bloedingspercentage (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met bloedplaatjesremmers of anticoagulantia

Er kan verwacht worden dat gecombineerd gebruik van anticoagulantia het bloedingsrisico laat toenemen (zie rubriek 4.5). Als bivalirudine gecombineerd wordt met een bloedplaatjesremmer of een anticoagulans, dan moeten de klinische en biologische hemostaseparameters regelmatig worden gecontroleerd.

Bij patiënten die warfarine innemen en bovendien met bivalirudine worden behandeld, dient het gebruik van de International Normalised Ratio (INR) in overweging genomen te worden om ervoor te zorgen dat na het staken van de bivalirudinebehandeling de gehaltes weer terugkeren naar die van voor de behandeling.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties werden soms (≥ 1/1000 tot < 1/100) gerapporteerd in klinische studies. De nodige voorbereidingen moeten genomen worden om hiermee om te gaan. De patiënten moeten geïnformeerd worden van de vroegtijdige tekens van overgevoeligheidsreacties inclusief netelroos, veralgemeende urticaria, spanning op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. In geval van shock moeten de huidige medische standaarden voor de behandeling van shock toegepast worden. Anafylaxie, inclusief anafylactische shock met fatale afloop werd zeer zelden (≤ 1/10.000) in de postmarketingervaring gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Een therapiegebonden positieve antilichaamtiter tegen bivalirudine is zeldzaam en werd niet geassocieerd met klinische aanwijzingen van allergische of anafylactische reacties. Voorzorg moet in acht genomen worden bij patiënten die vroeger behandeld werden met lepirudine en die antilichamen tegen lepirudine ontwikkelden.

Acute stenttrombose

Acute stenttrombose (< 24 uur) is waargenomen bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen en deze werd behandeld met Target Vessel Revascularisation (TVR) (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De meeste van deze gevallen waren niet fataal. Dit verhoogde risico op acute stenttrombose werd tijdens de eerste 4 uur na de ingreep waargenomen bij patiënten bij wie de infusie van bivalirudine na de ingreep werd stopgezet of bij wie de infusie in de verlaagde dosering van 0,25 mg/kg/uur werd voortgezet (zie rubriek 4.2). Patiënten dienen ten minste 24 uur in een instelling te verblijven waar men in staat is ischemische complicaties te behandelen en dienen na primaire PCI zorgvuldig gemonitord te worden op tekenen en symptomen overeenkomend met myocardischemie.

Brachytherapie

Intra-procedurele trombusvorming werd waargenomen tijdens gamma-brachytherapieprocedures met bivalirudine.

Bivalirudine Accord moet met voorzorg gebruikt worden tijdens bèta-brachytherapieprocedures.

Hulpstof:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is dus in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies werden uitgevoerd met plaatjesaggregatieremmers, inclusief acetylsalicylzuur, ticlopidine, clopidogrel, abciximab, eptifibatide of tirofiban. De resultaten wijzen niet op farmacodynamische interacties met deze geneesmiddelen.

Op basis van de kennis van hun werkingsmechanisme, kan men verwachten dat het gecombineerd gebruik van anticoagulantia (heparine, warfarine, trombolytica of plaatjesaggregatieremmers) het bloedingsrisico zal verhogen.

In elk geval moeten de klinische en biologische hemostaseparameters regelmatig gecontroleerd worden als bivalirudine gecombineerd wordt met een plaatjesremmer of een anticoagulant medicijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bivalirudine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op

zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling en de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Bivalirudine Accord mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bivalirudine noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is onbekend of bivalirudine in de moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden. Bivalirudine Accord moet met voorzorg toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bivalirudine Accord heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

- De vaakst optredende ernstige en fatale bijwerkingen zijn zware bloeding (bloeding op de toedieningsplaats of niet op de toedieningsplaats, inclusief intracraniale bloeding) en overgevoeligheid, inclusief anafylactische shock. Coronaire slagadertrombose en coronaire stenttrombose met myocardinfarct en kathetertrombose zijn elk in zeldzame gevallen gemeld. Fouten bij toediening kunnen leiden tot fatale trombose.
- Bij patiënten die warfarine ontvangen wordt de INR verhoogd door toediening van bivalirudine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen van bivalirudine uit de HORIZONS-, ACUITY- en REPLACE-2-studies en uit postmarketingervaring worden per systeem-/orgaanklasse vermeld in tabel 1.

Tabel 1 Bijwerkingen van bivalirudine uit de HORIZONS-, ACUITY- en REPLACE-2-studies en uit postmarketingervaring

Systeem-/ orgaanklassen	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1000)**	**Zeer zelden (<1/10.000)**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Verlaagde hemoglobine	Trombocytopenie Anemie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reactie en shock, inclusief meldingen met fatale afloop		
Zenuwstelselaan-doeningen			Hoofdpijn	Intracraniale bloeding	
Oogaandoeningen				Intraoculaire bloeding	
Evenwichts-orgaan- en ooraan-doeningen				Oorbloeding	
Hartaandoeningen				Myocardinfarct,	

Systeem-/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)
				Harttamponade, Pericardiale bloeding, Coronaire slagadertrom-bose, Angina pectoris, Bradycardie, Ventriculaire tachycardie, Pijn op de borst	
Bloedvataan-doeningen	Lichte bloedingen op ongeacht welke plek	Ernstige bloedingen op ongeacht welke plek inclusief meldingen met fatale afloop	Hematoom, Hypotensie	Coronaire stenttrombose, inclusief meldingen met fatale afloop[c] Trombose, inclusief meldingen met fatale afloop, Arterniovеneuze fistels, Katheter-trombose, Vasculair pseudoaneury-sma	Compartiments syndroom[a, b]
Ademha-lingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Epistaxis, Hemoptyse, Faryngeale bloeding	Pulmonale bloeding, Dyspneu[a]	
Maagdarmstelsel-aandoeningen			Gastro-intestinale bloeding (inclusief hematemesis, melaena, oesofageale bloeding, anale bloeding), retroperitoneale bloeding, tandvleesbloeding, misselijkheid	Peritoneale bloeding, Retroperitoneaal hematoom, Braken	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Ecchymose		Uitslag, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaando eningen				Rugpijn, pijn in de liezen	
Nier- en urine-wegaandoeningen			Hematurie		
Algemene aandoeningen en		Bloeding ter hoogte van de		Reacties ter hoogte van de	

Systeem-/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)
toedieningsplaats-stoornissen		injectieplaats. Hematoom ≥ 5 cm ter hoogte van de vatpunctieplaats Hematoom <5 cm ter hoogte van de vatpunctieplaats		injectieplaats (ongemak op de injectieplaats, Pijn op de injectieplaats, Reactie op de injectieplaats)	
Onderzoeken				Verhoogde INR[d]	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Reperfusieletsel (geen of langzame terugvloeiing) Kneuzing	

a. Bijwerkingen geïdentificeerd bij postmarketingervaring
b. Compartimentssyndroom is gerapporteerd als complicatie van onderarmhematoom na toediening van bivalirudine via de radiale toegangsroute bij postmarketingervaring
Verdere bijzonderheden over stenttrombose worden gegeven in rubriek 4.8: De HORIZONS-studie (STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen). Voor instructies voor het monitoren van acute stenttrombose, zie rubriek 4.4.
d. In rubriek 4.4 worden voorzorgen beschreven voor INR-monitoring wanneer bivalirudine gelijktijdig met warfarine wordt toegediend.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingen

In alle klinische studies werden gegevens in verband met bloedingen apart van de andere bijwerkingen verzameld. Deze gegevens zijn samengevat in tabel 6, samen met de definities van bloedingen die bij elke studie werden gebruikt.

De HORIZONS-studie (STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen)

Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling

In de HORIZONS-studie kwamen zowel ernstige als lichte bloedingen vaak voor (≥1/100 en <1/10). De incidentie van ernstige en lichte bloedingen was significant lager bij patiënten die bivalirudine kregen in vergelijking met patiënten die heparine plus een GP IIb/IIIa-remmer kregen. De incidentie van ernstige bloedingen staat vermeld in tabel 6. Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor op de katheterpunctieplaats. Het meest frequente voorval was een hematoom <5 cm op de punctieplaats.

In de HORIZONS-studie werd trombocytopenie gerapporteerd bij 26 (1,6%) van de patiënten die bivalirudine kregen en bij 67 (3,9%) van de patiënten die heparine plus een GP IIb/IIIa-remmer kregen. Al deze patiënten die bivalirudine kregen, kregen tegelijkertijd acetylsalicylzuur, op één na alle patiënten kregen clopidogrel en 15 kregen tevens een GP IIb/IIIa-remmer.

De ACUITY-studie *(Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI))*

De volgende gegevens zijn afkomstig van een klinische studie met bivalirudine bij 13.819 patiënten met een ACS; 4.612 werden gerandomiseerd naar bivalirudine alleen, 4.604 naar bivalirudine plus een GP IIb/IIIa-remmer en 4.603 naar hetzij ongefractioneerde heparine hetzij enoxaparine plus een GP

IIb/IIIa-remmer. De bijwerkingen waren frequenter bij vrouwen en bij patiënten ouder dan 65 jaar zowel in de groep die bivalirudine kreeg als in de controlegroepen die heparine kregen dan bij mannelijke of jongere patiënten.

Ongeveer 23,3% van de patiënten die bivalirudine kregen, vertoonde minstens één nevenwerking en 2,1% vertoonde een bijwerking. Bijwerkingen voor bivalirudine worden vermeld volgens systeem-/orgaanklassen in tabel 1.

Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling

In ACUITY werden de gegevens in verband met bloedingen apart van de andere bijwerkingen verzameld.

Ernstige bloeding werd gedefinieerd als een van de volgende: intracraniale of retroperitoneale bloeding, bloeding in het oog, bloeding op de punctieplaats waarvoor een radiologische of chirurgische interventie nodig was, hematoom ≥ 5 cm diameter op de punctieplaats, daling van de hemoglobineconcentratie ≥4 g/dl zonder een duidelijke bloedingsbron, daling van de hemoglobineconcentratie ≥3 g/dl met een duidelijke bloedingsbron, heringreep wegens bloeding of transfusie van een bloedproduct. Een lichte bloeding werd gedefinieerd als elke waargenomen bloeding die niet voldeed aan de criteria voor een ernstige bloeding. Lichte bloedingen kwamen zeer vaak voor (≥ 1/10) en ernstige bloedingen kwamen vaak voor (≥1/100 en <1/10).

De percentages omtrent ernstige bloedingen worden getoond in tabel 6 voor de ITT-groep en in tabel 7 voor de groep per-protocol (patiënten die clopidogrel en acetylsalicylzuur kregen). Zowel ernstige als lichte bloedingen waren beduidend minder frequent in de groep met bivalirudine alleen dan in de groepen met heparine plus GP IIb/IIIa-remmer en bivalirudine plus GP IIb/IIIa-remmer. Een soortgelijke daling van de incidentie van bloedingen werd waargenomen bij patiënten die werden overgeschakeld van heparinetherapie op bivalirudine (N = 2078).

Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor ter hoogte van de inbrengplaats van de katheter. Andere minder frequent waargenomen bloedingsplaatsen met meer dan 0,1% (soms) bloedingen omvatten ‘andere’ punctieplaatsen, retroperitoneaal, gastro-intestinaal, oor, neus of keel.

Trombocytopenie werd gerapporteerd bij 10 patiënten die met bivalirudine werden behandeld en deelnamen aan de ACUITY-studie (0,1%). De meeste van deze patiënten kregen tevens acetylsalicylzuur en clopidogrel, 6 van de 10 patiënten kregen tevens een GP IIb/IIIa-remmer. Het sterftecijfer bij deze patiënten was nihil.

De REPLACE-2-studie *(Patiënten die een PCI ondergingen*)

De volgende gegevens zijn gebaseerd op een klinische studie met bivalirudine bij 6000 patiënten die een PCI ondergingen en van wie de helft behandeld werd met bivalirudine (REPLACE-2). De nevenwerkingen waren frequenter bij vrouwen en bij patiënten ouder dan 65 jaar zowel in de groep die bivalirudine kreeg als in de controlegroepen die heparine kregen dan bij mannelijke of jongere patiënten.

Ongeveer 30% van de patiënten die bivalirudine kregen, vertoonde minstens één nevenwerking en 3% vertoonde een bijwerking. Bijwerkingen voor bivalirudine worden vermeld volgens systeem-/orgaanklassen in tabel 1.

Bloedplaatjes, bloeding en bloedstolling

In REPLACE-2 werden de gegevens in verband met bloedingen apart van de andere nevenwerkingen verzameld. Percentages betreffende ernstige bloedingen van de ITT-studiegroep worden getoond in tabel 6.

Een ernstige bloeding werd gedefinieerd als het optreden van één van de volgende fenomenen:

intracraniale bloeding, retroperitoneale bloeding, bloedverlies waarvoor een transfusie van minstens twee eenheden volbloed of geconcentreerde rode bloedcellen nodig was, of een bloeding die leidde tot een daling van de hemoglobinespiegel van meer dan 3 g/dl, of een daling van de hemoglobinespiegel van meer dan 4 g/dl (of 12% in hematocriet) zonder dat de plaats van de bloeding kon worden geïdentificeerd. Een lichte bloeding werd gedefinieerd als elke waargenomen bloeding die niet voldeed aan de criteria voor een ernstige bloeding. Lichte bloedingen kwamen zeer vaak voor (≥ 1/10) en ernstige bloedingen kwamen vaak voor (≥1/100 en <1/10).

Zowel lichte als ernstige bloedingen waren beduidend minder frequent in de groep met bivalirudine dan in de vergelijkende groep met heparine plus GP IIb/IIIa-remmer. Ernstige bloedingen kwamen het meest frequent voor ter hoogte van de inbrengplaats van de katheter. Andere minder frequent waargenomen bloedingsplaatsen met meer dan 0,1% (soms) bloedingen omvatten 'andere' punctieplaatsen, retroperitoneaal, gastro-intestinaal, oor, neus of keel.

In REPLACE-2 trad trombocytopenie op bij 20 patiënten die met bivalirudine werden behandeld (0,7%). De meeste van deze patiënten kregen tegelijkertijd acetylsalicylzuur en clopidogrel, en 10 van de 20 patiënten kregen tevens een GP IIb/IIIa-remmer. Het sterftecijfer bij deze patiënten was nihil.

Acute hartincidenten

De HORIZONS-studie *(STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen)*

De volgende gegevens zijn gebaseerd op een klinische studie met bivalirudine bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen; 1800 patiënten werden gerandomiseerd naar bivalirudine alleen, 1802 patiënten werden gerandomiseerd naar heparine plus GP IIb/IIIa-remmer. In de groep heparine plus GP IIb/IIIa-remmer werden vaker ernstiger bijwerkingen gerapporteerd dan in de groep die behandeld werd met bivalirudine.

In totaal ondervond 55,1% van de patiënten die bivalirudine kreege, minstens één bijwerking en 8,7% ondervond een bijwerking. De bijwerkingen voor bivalirudine worden in tabel 1 vermeld volgens systeem-/orgaanklasse. De incidentie van stenttrombose binnen de eerste 24 uur was 1,5% bij patiënten die bivalirudine kregen, vergeleken met 0,3% bij patiënten die UFH plus GP IIb/IIIa-remmer kregen (p=0,0002). Er deden zich twee sterfgevallen voor na acute stenttrombose, 1 in iedere groep van de studie. De incidentie van stenttrombose tussen 24 uur en 30 dagen was 1,2% bij patiënten die bivalirudine kregen, vergeleken met 1,9% bij patiënten die UFH plus GP IIb/IIIa kregen (p=0,1553). Er deden zich in totaal 17 sterfgevallen voor na subacute stenttrombose, 3 in de bivalirudine-groep en 14 in de UFH plus GP IIb/IIIa-groep. Er was geen statisch significant verschil in de cijfers voor stenttrombose tussen de behandelgroepen bij 30 dagen (p=0,3257) en 1 jaar (p=0,7754).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische studies werden gevallen gerapporteerd van overdosering tot 10-maal de aanbevolen dosering. Ook werden gevallen van éénmalige toediening van een bivalirudinebolus tot 7,5 mg/kg gerapporteerd. In sommige gevallen van gerapporteerde overdosering werd bloeding waargenomen.

In geval van overdosering, moet de behandeling met bivalirudine onmiddellijk stopgezet worden en moet de patiënt strikt opgevolgd worden voor tekens van bloeding.

In geval van een ernstige bloeding, moet de behandeling met bivalirudine onmiddellijk stopgezet worden. Er is geen bekend antidotum voor bivalirudine, maar bivalirudine is hemodialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE06.

Werkingsmechanisme

Bivalirudine Accord bevat bivalirudine, een directe en specifieke trombineremmer, die zich bindt zowel aan de katalytische zone als aan de anion-bindende exosite van het oplosbare en trombus-gebonden trombine.

Trombine speelt een centrale rol in het trombotisch proces; het splitst fibrinogeen in fibrine monomeren en activeert Factor XIII tot Factor XIIIa, waardoor fibrine een covalent gekruist netwerk kan maken dat de trombus stabiliseert. Trombine activeert ook Factoren V en VIII, wat de verdere trombusvorming stimuleert, en activeert de plaatjes, wat de aggregatie en de afgifte van granules stimuleert. Bivalirudine remt al deze effecten van trombine.

De binding van bivalirudine aan trombine, en bijgevolg zijn activiteit, is reversibel aangezien trombine de Arg_3-Pro_4-binding van bivalirudine traag afsplitst, wat leidt tot een herstel van de functie van de actieve site van trombine. Bijgevolg werkt bivalirudine initieel als een volledige niet-competitieve remmer van trombine, maar geleidelijk evolueert het tot een competitieve remmer die de initieel geremde trombinemoleculen in staat stelt om te interageren met andere stollingssubstraten, zodat de stolling op gang komt indien nodig.

In vitro studies toonden aan dat bivalirudine zowel het oplosbare (vrije) als het trombus-gebonden trombine remt. Bivalirudine blijft actief en wordt niet geneutraliseerd door de producten van de plaatjessecretie.

In vitro studies toonden ook aan dat bivalirudine de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), de trombinetijd (TT) en de protrombinetijd (PT) van normaal humaan plasma op een concentratie-afhankelijke manier verlengt en dat bivalirudine de plaatjesaggregatierespons tegen sera van patiënten met antecedenten van heparine-geïnduceerd trombocytopenie/trombose syndroom (HIT/HITTS) niet induceert.

Bij gezonde vrijwilligers en patiënten vertoont bivalirudine een dosis- en concentratie-afhankelijke antistollingsactiviteit zoals blijkt uit de verlenging van de ACT, aPTT, PT, INR en TT. De intraveneuze toediening van bivalirudine induceert een meetbare anticoagulatie binnen enkele minuten.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van bivalirudine kunnen geëvalueerd worden aan de hand van de antistollingsparameters inclusief de ACT. De ACT waarde is positief gecorreleerd met de dosis en de plasmaconcentratie van het toegediende bivalirudine. De gegevens van 366 patiënten tonen aan dat de ACT niet beïnvloed is door de gelijktijdige behandeling met een GP IIb/IIIa-remmer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de klinische studies bleek bivalirudine een adequate anticoagulatie te bieden tijdens de PCI's.

De HORIZONS-studie *(STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen)*

De HORIZONS-studie was een prospectieve, enkelblinde, gerandomiseerde studie, uitgevoerd met twee groepen in meerdere centra om de veiligheid en werkzaamheid van bivalirudine vast te stellen voor STEMI-patiënten die een primaire PCI-strategie ondergingen met stentimplantatie met ofwel een

paclitaxel-eluting stent met langzame afgifte (TAXUS™) ofwel een verder identieke onbedekte metalen stent (Express2™). In totaal 3602 patiënten werden gerandomiseerd naar hetzij bivalirudine (1800 patiënten), hetzij ongefractioneerde heparine plus een GP IIb/IIIa-remmer (1802 patiënten). Alle patiënten kregen acetylsalicylzuur en clopidogrel, waarbij twee keer zoveel patiënten (ongeveer 64%) een startdosering van 600 mg clopidogrel kregen tegenover een startdosering van 300 mg clopidogrel. Ongeveer 66% van de patiënten werd van te voren behandeld met ongefractioneerde heparine.

De dosering bivalirudine die werd gebruikt in HORIZONS was gelijk aan de dosering die werd gebruikt in de REPLACE-2-studie (een bolus van 0,75 mg/kg, gevolgd door een infusie van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht/uur). Een totaal van 92,9% van de behandelde patiënten onderging PCI als primaire behandelstrategie.

De analyse en resultaten uit de HORIZONS-studie na 30 dagen voor de totale (ITT-)groep wordt weergegeven in tabel 2. De resultaten na jaar 1 waren consistent met de resultaten na 30 dagen.

Definities en resultaten uit de HORIZONS-studie betreffende bloedingen worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 2 Resultaten HORIZONS 30-dagenstudie (intent-to-treat groep)

Eindpunt	Bivalirudine (%)	Ongefractioneerde heparine + GP IIb/IIIa-remmer (%)	Relatief risico [95% BI]	p-waarde*
	N = 1800	N = 1802		
30 dagen samengesteld				
MACE[1]	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Ernstige bloeding[2]	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	<0,0001
Ischemie-componenten				
Dood t.g.v. welke oorzaak dan ook	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Herinfarct	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Revascularisatie ischemisch doelbloedvat	2,5	1,9	1,29 [0,83;1,99]	0,2561
Beroerte	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

*Superioriteit p-waarde [1] Major Adverse Cardiac Ischaemic Event (MACE) is gedefinieerd als de incidentie van één van de volgende zaken: overlijden, herinfarct, beroerte of revascularisatie ischemisch doelbloedvat. [2] Ernstige bloeding werd gedefinieerd volgens de ACUITY-bloedingenschaal.

ACUITY-studie *(Patiënten met instabiele angina/myocardinfarct zonder ST-segmentstijging (UA/NSTEMI))*

De ACUITY-studie was een prospectieve, gerandomiseerde, open-label studie van bivalirudine met of zonder GP IIb/IIIa-remmer (respectieve groepen B en C) versus ongefractioneerde heparine of enoxaparine met een GP IIb/IIIa-remmer (Groep A) bij 13.819 hoogrisicopatiënten voor een ACS.

In de groepen B en C van de ACUITY-studie was de aanbevolen dosis bivalirudine een aanvankelijke intraveneuze bolus van 0,1 mg/kg na randomisatie, gevolgd door een continu intraveneus infuus van 0,25 mg/kg/uur tijdens de angiografie of als het klinisch noodzakelijk was.

Bij patiënten die een PCI ondergingen werd een extra intraveneuze bolus van 0,5 mg/kg bivalirudine toegediend en werd de intraveneuze infuussnelheid verhoogd tot 1,75 mg/kg/uur.

In groep A van de ACUITY-studie werd UFH of enoxaparine toegediend in overeenstemming met de

relevante richtlijnen voor de behandeling van ACS bij patiënten met UA en NSTEMI. De patiënten in de groepen A en B werden ook gerandomiseerd naar een GP IIb/IIIa-remmer, ofwel vooraf, bij de randomisatie (vóór de angiografie) ofwel op het tijdstip van de PCI. In totaal kregen 356 (7,7%) patiënten die naar groep C waren gerandomiseerd ook een GP IIb/IIIa-remmer.

De kenmerken van de hoogrisicopatiënten van de ACUITY-populatie bij wie binnen 72 uur een angiografie vereist was, waren vergelijkbaar in de drie behandelingsgroepen. Ongeveer 77% van de patiënten had recurrente ischemie, ongeveer 70% had dynamische ECG-veranderingen of verhoogde cardiale biomarkers, ongeveer 28% had diabetes en ongeveer 99% van de patiënten onderging binnen 72 uur een angiografie.

Na de angiografische evaluatie werden de patiënten verdeeld over een medicamenteuze behandeling (33%), PCI (56%) of CABG (11%). De aanvullende plaatjesremmers die in de studie werden gebruikt waren acetylsalicylzuur en clopidogrel.

De primaire analyse en resultaten van ACUITY na 30 dagen en 1 jaar voor de totale (ITT)-populatie en voor de patiënten die acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen volgens het protocol (vóór angiografie of PCI) worden in tabellen 3 en 4 getoond.

Tabel 3. ACUITY klinische studie; verschillen in risico na 30 dagen en na 1 jaar voor het samengestelde eindpunt van ischemie en zijn componenten voor de totale populatie (ITT)

	Totale populatie (ITT)				
	Groep A UFH/enox +GP IIb/IIIa-remmer (N=4603) %	**Groep B bival +GP IIb/IIIa-remmer (N=4604) %**	**B – A Verschil in risico (95% BI)**	**Groep C bival alleen (N=4612) %**	**C – A Verschil in risico (95% BI)**
30 dagen					
Ischemie samengesteld	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Overlijden	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
Myocard-infarct	4,9	5,0	0,04 (-0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
Niet-geplande Revasc.	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1 jaar					
Ischemie samengesteld	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Overlijden	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
Myocard-infarct	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Niet-geplande revasc.	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Tabel 4. ACUITY klinische studie; verschillen in risico na 30 dagen en na 1 jaar voor het samengestelde eindpunt van ischemie en zijn componenten voor patiënten die acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen volgens het protocol*

	Patiënten die acetylsalicylzuur & clopidogrel kregen volgens het protocol*				
	Groep A UFH/enox +GP IIb/IIIa-remmer (N=2842) %	**Groep B bival +GP IIb/IIIa-remmer (N=2924) %**	**B – A Verschil in risico (95% BI)**	**Groep C bival alleen (N=2911) %**	**C – A Verschil in risico (95% BI)**
30 dagen					
Ischemie samengesteld	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Overlijden	1,4	1,4	-0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
Myocard-infarct	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Niet-geplande revasc.	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1 jaar					
Ischemie samengesteld	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Overlijden	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
Myocard-infarct	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Niet-geplande revasc.	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

*clopidogrel voorafgaand aan angiografie of PCI

De incidentie van bloedingsvoorvallen op de ACUITY-schaal en de TIMI-schaal tot op dag 30 voor de groep intent-to-treat wordt getoond in tabel 6. De incidentie van bloedingsvoorvallen op de ACUITY-schaal en de TIMI-schaal tot op dag 30 voor de groep per-protocol wordt getoond in tabel 7. Het voordeel van bivalirudine boven UFH/enoxaparine plus GP IIb/IIIa-remmer wat betreft bloedingsvoorvallen werd alleen geobserveerd in de groep bivalirudine monotherapie.

De REPLACE-2-studie *(Patiënten die een PCI ondergingen*)

De 30-dagen-resultaten gebaseerd op viervoudige en drievoudige eindpunten uit een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met meer dan 6000 patiënten die PCI ondergingen (REPLACE-2) worden weergegeven in tabel 5. Definities en resultaten betreffende bloedingen worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 5 REPLACE-2-studieresultaten: 30-dagen-eindpunten (groepen intent-to-treat en per-protocol)

Eindpunt	**Intent-to-treat**		**Per-protocol**	
	bivalirudine (N=2994) %	**heparine +GP IIb/IIIa-remmer (N=3008) %**	**bivalirudine (N=2902) %**	**heparine +GP IIb/IIIa-remmer (N=2882) %**
Viervoudig eindpunt	9,2	10,0	9,2	10,0

Drievoudig eindpunt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componenten:				
Overlijden	0,2	0,4	0,2	0,4
Myocardinfarct	7,0	6,2	7,1	6,4
Ernstige bloeding** (op basis van non-TIMI-criteria – zie rubriek 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Urgente revascularisatie	1,2	1,4	1,2	1,3

* met uitzondering van component ernstige bloeding. **p<0,001

Tabel 6. Cijfers ernstige bloeding in klinische studies met betrekking tot bivalirudine 30-dagen-eindpunten voor intent-to-treat groepen

	Bivalirudine (%)			**Bival + GP IIb/IIIa-remmer (%)**	**UFH/Enox1 + GP IIb/IIIa-remmer (%)**		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800	N = 4604	N = 3008	N = 4603	N = 1802
Protocol-gedefi-nieerde ernstige bloeding	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI-ernstige (niet-GABG) Bloeding	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

[1]Enoxaparine werd alleen in ACUITY gebruikt als comparator.

Tabel 7 ACUITY studie; bloedingsvoorvallen tot op dag 30 voor populatie van patiënten die acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen volgens het protocol*

	UFH/enox + GP IIb/IIIa-remmer (N=2842) %	**Bival + GP IIb/IIIa-remmer (N=2924) %**	**Alleen bival (N=2911) %**
Ernstige bloeding ACUITY-schaal	5,9	5,4	3,1
Ernstige bloeding TIMI-schaal	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel voorafgaand aan angiografie of PCI

Definities van bloedingen

REPLACE-2 ernstige bloeding werd gedefinieerd als het optreden van één van de volgende typen bloedingen: intracraniale bloeding, retroperitoneale bloeding, bloedverlies waarvoor een transfusie van minstens twee eenheden volbloed of geconcentreerde rode bloedcellen nodig was, of een bloeding die leidde tot een daling van de hemoglobinespiegel van meer dan 3 g/dl, of een daling van de hemoglobinespiegel van meer dan 4 g/dl (of 12% in hematocriet) zonder dat de plaats van de bloeding kon worden geïdentificeerd. **ACUITY ernstige bloeding** werd gedefinieerd als een van de volgende: intracraniale of retroperitoneale bloeding, bloeding in het oog, bloeding op de punctieplaats waarvoor een radiologische of chirurgische interventie nodig was, hematoom ≥ 5 cm diameter op de punctieplaats, daling van de hemoglobineconcentratie ≥4 g/dl zonder een duidelijke bloedingsbron,

daling van de hemoglobineconcentratie ≥3 g/dl met een duidelijke bloedingsbron, heringreep wegens bloeding of transfusie van een bloedproduct. **Ernstige bloeding in de HORIZONS**-studie werd ook gedefinieerd volgens de ACUITY-schaal. **TIMI ernstige bloeding** werd gedefinieerd als een intracraniale bloeding of een daling van de hemoglobineconcentratie ≥5 g/dl.

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en heparine-geïnduceerd trombocytopenie-trombose syndroom (HIT/HITTS)

Klinische studies bij een klein aantal patiënten hebben beperkte informatie over het gebruik van bivalirudine bij patiënten met HIT/HITTS opgeleverd.

Pediatrische patiënten

In klinische studie TMC-BIV-07-01 was de farmacodynamische respons als gemeten door middel van ACT consistent met studies met volwassenen. De ACT steeg bij alle patiënten – van neonaten tot oudere kinderen evenals volwassenen - met stijgende bivalirudineconcentraties. De ACT vs. concentratiegegevens wijzen op een trend voor een lagere concentratieresponscurve voor volwassenen in vergelijking met oudere kinderen (6 jaar tot <16 jaar) en jongere kinderen (2 jaar tot <6 jaar) en voor oudere kinderen in vergelijking met baby's en peuters (31 dagen tot <24 maanden) en neonaten (vanaf geboorte tot 30 dagen). Farmacodynamische modellen geven aan dat dit effect het gevolg is van een hogere basislijn ACT bij neonaten, baby's en peuters dan bij oudere kinderen. De maximale ACT-waarden voor alle groepen (volwassenen en alle pediatrische groepen) komen echter op een soortgelijk niveau uit in de buurt van een ACT van 400 seconden. Het klinische nut van ACT bij neonaten en kinderen dient voorzichtig overwogen te worden met het oog op hun hematologische ontwikkelingstoestand.

Trombotische (9/110, 8,2%) en ernstige bloedingsincidenten (2/110, 1,8%) werden tijdens de studie waargenomen. Andere vaak gerapporteerde bijwerkingen waren verminderde perifere pulsatie aan de voeten, bloeding op de katheterplek, abnormale pols en misselijkheid (respectievelijk 8,2%, 7,3%, 6,4% en 5,5%). Vijf patiënten hadden een post-basislijn dalwaarde van de bloedplaatjestelling van <150.000 cellen/mm^3, wat een ≥50% verlaging in bloedplaatjes vanaf de basislijn vertegenwoordigde. Alle 5 de incidenten werden in verband gebracht met extra hartprocedures waarbij gebruik werd gemaakt van anticoagulatie met heparine (n=3) of met infecties (n=2). Een populatiefarmacokinetische/farmacodynamische analyse en een blootstellings- en bijwerkingsbeoordelingsmodel op basis van de gegevens uit deze studie bepaalde dat bij pediatrische patiënten het gebruik van de dosering voor volwassenen met plasmaspiegels die overeenkwamen met de bij volwassenen bereikte in verband werd gebracht met lagere niveaus van trombotische incidenten zonder invloed op bloedingsincidenten (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van bivalirudine werden geëvalueerd en bleken lineair te zijn bij patiënten die een Percutane Coronaire Interventie ondergaan en bij patiënten met ACS.

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van bivalirudine voor intraveneus gebruik is volledig en onmiddellijk. De gemiddelde steady-state concentratie van bivalirudine na een constante intraveneuze infusie van 2,5 mg/kg/u is 12,4 µg/ml.

Distributie

Bivalirudine wordt snel verdeeld tussen het plasma en het extracellulair vocht. Het steady-state distributievolume is 0,1 l/kg. Bivalirudine bindt zich niet aan plasmaproteïnen (met uitzondering van trombine) of aan de rode bloedcellen.

Biotransformatie

Als peptide verwacht men dat bivalirudine een katabolisatie ondergaat tot zijn samenstellende aminozuren, met daaropvolgende recycling van het aminozuur in de lichaamspool. Bivalirudine wordt gemetaboliseerd door proteasen, inclusief trombine. De belangrijkste metaboliet als gevolg van de afsplitsing van de Arg_3-Pro_4-binding van de N-terminale sequentie door trombine is niet actief omwille van het verlies van affiniteit voor de katalytische actieve site van trombine. Ongeveer 20% van bivalirudine wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

Het concentratie-tijd profiel na intraveneuze toediening wordt goed beschreven door een twee-compartimenteel model. De eliminatie volgt een eerste-orde-kinetiek met een eliminatiehalfwaardetijd van 25 ± 12 minuten bij patiënten met een normale nierfunctie. De overeenstemmende klaring is 3,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Leverinsufficiëntie
De farmacokinetiek van bivalirudine werd niet bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie maar men verwacht geen wijziging aangezien bivalirudine niet gemetaboliseerd wordt door leverenzymen zoals de cytochroom P-450 isozymen.

Nierinsufficiëntie

De systemische klaring van bivalirudine vermindert met de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). De klaring van bivalirudine is vergelijkbaar bij patiënten met normale nierfunctie en bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. De klaring is verminderd met ongeveer 20% bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie, en met 80% bij patiënten die afhankelijk zijn van dialyse (Tabel 8).

Tabel 8 Farmacokinetische parameters voor bivalirudine bij patiënten met normale en verstoorde nierfunctie.

Nierfunctie (GFR)	**Klaring (ml/min/kg)**	**Halfwaardetijd (minuten)**
Normale nierfunctie (≥ 90ml/min)	3,4	25
Lichte nierinsufficiëntie (60-89 ml/min)	3,4	22
Matige nierinsufficiëntie (30-59 ml/min)	2,7	34
Ernstige nierinsufficiëntie (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialyse-afhankelijke patiënten (off-dialysis)	1,0	3,5 uur

Ouderen

De farmacokinetiek werd geëvalueerd bij bejaarde patiënten in het kader van een renale farmacokinetische studie. Dosisaanpassingen in deze leeftijdsgroep moeten gebaseerd zijn op de nierfunctie, zie rubriek 4.2.

Geslacht

Er zijn geen effecten van het geslacht op de farmacokinetiek van bivalirudine.

Pediatrische patiënten

In een klinisch onderzoek met 110 pediatrische patiënten (neonaten tot <16 jaar oud) die percutane intravasculaire procedures ondergingen, werden de veiligheid, het farmacokinetische en farmacodynamische profiel van bivalirudine geëvalueerd [TMC-BIV-07-01]. De goedgekeurde op gewicht gebaseerde intraveneuze bolusdosis van 0,75 mg/kg voor volwassenen gevolgd door een infusie van 1,75 mg/kg/uur werd bestudeerd en farmacokinetisch/farmacodynamische analyse vond een respons die overeenkwam met die van volwassenen, hoewel gewichtsgenormaliseerde klaring (ml/min/kg) van bivalirudine hoger was bij neonaten dan bij oudere kinderen en daalde met

toenemende leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

De toxiciteit bij dieren bij herhaalde of continue blootstelling (1 dag tot 4 weken bij een blootstelling tot 10 maal de klinische steady state plasmaspiegels) was beperkt tot overmatige farmacologische effecten. De vergelijking van de studies met enkelvoudige en herhaalde doses toonde aan dat de toxiciteit vooral verband hield met de duur van blootstelling. Alle ongewenste primaire en secundaire effecten als gevolg van een overmatige farmacologische activiteit, waren reversibel. Ongewenste bijwerkingen als gevolg van een langdurige fysiologische stress als respons op een niet-homeostatische stollingstoestand, werden niet waargenomen na een korte blootstelling die vergelijkbaar is met deze bij klinisch gebruik, zelfs bij veel hogere doses.

Bivalirudine is bestemd voor kortstondige toediening en bijgevolg zijn er geen gegevens beschikbaar over het carcinogeen vermogen van bivalirudine op lange termijn. Maar bivalirudine was niet mutageen of clastogeen in de standaardstudies voor dergelijke effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende geneesmiddelen mogen niet toegediend worden in dezelfde intraveneuze lijn als bivalirudine aangezien ze aanleiding geven tot de vorming van een nevel, de vorming van micropartikels of van een macroscopische precipitatie; alteplase, amiodaron HCl, amfotericine B, chloorpromazine-hydrochloride (HCl), diazepam, prochloorperazine edisylaat, reteplase, streptokinase en vancomycine HCl.

De volgende zes geneesmiddelen vertonen dosisconcentratie incompatibiliteit met bivalirudine. Tabel 9 geeft een overzicht van de bekende compatibele en incompatibele concentraties van deze bestanddelen. De geneesmiddelen die incompatibel zijn met bivalirudine in hogere concentraties zijn: dobutamine-hydrochloride, famotidine, haloperidollactaat, labetalol-hydrochloride, lorazepam en promethazine-HCl.

Tabel 9 Geneesmiddelen met dosisconcentratie incompatibiliteit met bivalirudine.

Geneesmiddelen met dosis-concentratie incompatibiliteit	**Compatibele concentraties**	**Incompatibele concentraties**
Dobutamine-HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidine	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollactaat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol-HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazine-HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C -8 °C. Bewaren in de koelkast (2°C -8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt, tenzij opening/reconstitutie op een dusdanige manier heeft plaatsgevonden dat het risico van microbiële besmetting is uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Verdunde oplossing: De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C. Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt, tenzij opening/reconstitutie/verdunning op een dusdanige manier heeft plaatsgevonden dat het risico van microbiële besmetting is uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bivalirudine Accord wordt geleverd als een gevriesdroogd poeder in glazen injectieflacons (Type I) van 10 ml voor éénmalig gebruik afgesloten met een chloorbutylrubberen stop en verzegeld met een aluminium zegel en plastic flip-off dop.

Bivalirudine Accord is beschikbaar in verpakkingen van 1, 5 of 10 injectieflacons.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor bereiding

Aseptische procedures dienen gebruikt te worden voor de bereiding en de toediening van Bivalirudine Accord.

Voeg 5 ml steriel water voor injecties toe aan een injectieflacon van Bivalirudine Accord en schud zachtjes tot het poeder volledig is opgelost en de oplossing helder is. De reconstitutie kan 3 tot 4 minuten tijd in beslag nemen.

Neem 5 ml van de injectieflacon, en verdun verder in een totaal volume van 50 ml glucoseoplossing voor injectie 5 % of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie van bivalirudine te verkrijgen van 5 mg/ml.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Oplossingen die deeltjes bevatten of verkleurd zijn, mogen niet gebruikt worden.

De gereconstitueerde/verdunde oplossing zal een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot iets gele oplossing zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 116622

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2016
Datum van laatste verlenging: 12 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 3, 4.2, 4.4, 4.8 en 9: 29 augustus 2024