

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİVACARD 250 mg İ.V. enjeksiyon ve infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bivalirudin.....250 mg

Sulandırıldıktan sonra, 1 ml 50 mg bivalirudin içerir.

Seyreltikten sonra, 1 ml 5 mg bivalirudin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit.....y.m (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon ve infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Beyaz renkli liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BİVACARD, primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ST-segment yükselmesi olan miyokard enfarktüsü (STEMI) hastaları da dahil, PKG uygulanan yetişkin hastalarda antikoagülan olarak endikedir.

BİVACARD, heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) veya heparin kaynaklı trombositopeni ve tromboz sendromu (HITTS) olan veya riski bulunan, PKG uygulanan hastalar için endikedir.

BİVACARD aynı zamanda, kararsız anjina / ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (UA/STEMI) hastaları için planlanan acil veya erken girişim için, erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

BİVACARD, asetilsalisilik asit ya da klopidogrel ile uygulanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

BİVACARD, akut koroner bakım ya da koroner girişim işlemlerinde deneyimli bir hekim tarafından uygulanmalıdır.

Primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ST yükselmesi olan miyokard infarktüs (STEMI) hastalar da dahil PKG uygulanan erişkin hastalar:

PKG hastaları için önerilen BİVACARD dozu, vücut ağırlığına göre; 0,75 mg/kg intravenöz bolus ve hemen ardından en azından müdahale süresince, 1,75 mg/kg/saat hızında intravenöz infüzyon şeklinde uygulamadır. Klinik olarak gerekli görülürse, 1,75 mg/kg/saat infüzyonun bitmesinden sonra, 0,25 mg/kg/saat olarak azaltılmış doz ile infüzyona, 4-12 saat süreyle devam edilebilir. ST yükselmesi olan miyokard infarktüs (STEMI) hastalarında PKG sonrası vücut ağırlığına göre 1,75 mg/kg/saat infüzyona 4 saat süreyle devam edilebilir ve klinik olarak gerekli görülürse, azaltılmış bir infüzyon dozu ile 0,25 mg/kg/saat, ek olarak 4-12 saat süreyle devam edilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Hastalar primer PKG’i takiben, miyokard iskemisi ile uyumlu belirti ve semptomlar yönünden dikkatle izlenmelidir.

HIT/HITTS Hastaları:

PKG uygulanan HIT/HITTS hastaları için önerilen BİVACARD dozu, 0,75 mg/kg intravenöz bolus dozudur. Takiben prosedür süresince 1,75 mg/kg/saat dozunda sürekli infüzyon uygulanabilir.

Kararsız anjina / ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (UA/NSTEMI) hastaları:

Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda önerilen BİVACARD başlangıç dozu, 0,1 mg/kg intravenöz bolus ve ardından saatte 0,25 mg/kg infüzyon uygulamasıdır. Tıbbi tedavi uygulanacak olan hastalarda 72 saate kadar 0,25 mg/kg/saat infüzyona devam edilebilir.

Eğer hastaya PKG uygulama kararı verilirse, prosedürden önce 0,5 mg/kg dozda ilave bivalirudin bolus olarak uygulanmalı ve ardından infüzyon halinde girişim süresince 1,75 mg/kg/saat dozda uygulanmalıdır.

PKG'i takiben 0,25 mg/kg/saat'e azaltılmış infüzyon dozu, klinik açıdan gerekli ise, 4-12 saat boyunca sürdürülebilir.

Pompa kullanılmaksızın yapılan koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı uygulanacak hastalar için intravenöz (IV) bivalirudin infüzyonuna, ameliyat saatine kadar devam edilmelidir. Ameliyattan hemen önce, bir 0,5 mg/kg bolus dozu uygulanmalı ve takiben ameliyat süresince 1,75 mg/kg/saat infüzyon devam etmelidir.

Pompalı koroner bypass cerrahisi (KABG) ameliyatı uygulanacak hastalar için, IV bivalirudin infüzyonu ameliyattan 1 saat öncesine kadar sürdürülmeli ve sonra infüzyon kesilerek, hasta fraksiyone olmayan heparin (UFH) ile tedavi edilmelidir.

Bivalirudinin uygun şekilde uygulanmasından emin olmak için, tamamen çözülmüş, sulandırılmış ve seyreltilmiş ürün uygulama öncesinde karıştırılmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6). Prosedüre başlamadan önce bolus doz, tüm bolus dozun hastaya ulaştığından emin olmak için hızlı intravenöz enjeksiyon (puşe) ile uygulanmalıdır.

Bolusun uygulanmasından sonra ilaç infüzyonu devamlılığını garantilemek için intravenöz infüzyon hatları bivalirudin ile birleştirilir.

Prosedür öncesinde uygulamanın devamlılığını sağlamak için, infüzyon, bolus dozun uygulanmasından hemen sonra başlanmalı ve prosedür boyunca kesintisiz devam edilmelidir. Ardışık infüzyonu olmadan bivalirudin bolus dozun güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir ve kısa PKG prosedürü planlanıyorsa bile, tavsiye edilmemektedir.

Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (APZ) artış hastanın bivalirudin aldığı bir işarettir.

Bivalirudin bolustan 5 dakika sonra ortalama APZ değerleri 365 +/- 100 saniyedir. 5 dakikalık APZ 225 saniyeden az ise, ikinci bir 0,3 mg/kg bolus doz uygulanmalıdır.

APZ değerleri 225 saniyeden fazla olduğunda, başka bir izleme gerekmez ve sağlanan 1,75 mg/kg doz infüzyon uygun bir şekilde uygulanır.

Eğer yetersiz APZ artışı gözlenirse, ilaç uygulama hatası düşünülmelidir, örneğin BİVACARD'ın iyi karıştırılmaması veya intravenöz donanım hataları.

Arteriyel kılıf, daha fazla APZ izlemesi olmadan, bivalirudin infüzyon kesildikten 2 saat sonra kaldırılabilir.

Diğer antikoagülan tedaviler ile birlikte kullanımı:

Primer PKG yapılan STEMI hastalarında, standart hastane öncesi birleşik tedavi klopidogrel içermelidir ve erken UFH uygulamasını içerebilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Hastalar BİVACARD'a intravenöz olarak uygulanan fraksiyone olmayan heparine son verildikten 30 dakika sonra veya subkütan olarak verilen düşük molekül ağırlıklı heparinin kesilmesinden 8 saat sonra başlayabilir.

BİVACARD bir GP IIb/IIIa inhibitörü ile birlikte kullanılabilir. Bivalirudinin tek başına veya GP IIb/IIIa inhibitörü ile birlikte kullanımı ile ilgili daha detaylı bilgi için lütfen bölüm 5.1'e bakınız.

Uygulama şekli:

BİVACARD intravenöz (IV) yoldan kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

BİVACARD ilk olarak 50 mg/ml bivalirudin çözelti olacak şekilde sulandırılmalıdır. Sulandırılmış halde; daha sonra, 5 mg/ml bivalirudin çözeltisi elde etmek için 50 ml'lik bir toplam hacme seyreltilmelidir.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş ürün uygulamadan önce iyice karıştırılmalıdır. Uygulama yöntemiyle ilgili tüm talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

BİVACARD, şiddetli böbrek yetmezliği olan (GFR < 30 ml/dk) ve aynı zamanda diyalize bağımlı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz: Bölüm 4.3).

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, AKS durumlarında kullanılan doz (0,1 mg/kg bolus / 0,25 mg/kg/s infüzyon) ayarlanmamalıdır.

PKG uygulanacak (AKS için bivalirudin ile tedavi edilmiş olsun ya da olmasın) orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR 30-59 ml/dk) 1,4 mg/kg/saat'lik daha düşük bir

infüzyon almalıdırlar. Bolus doz PKG için tanımlanan pozolojinin üstünde veya AKS için tanımlanan pozolojinin altında olmamalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda PKG sırasında klinik kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir, bu hastalarda bivalirudin klerensi düşmektedir (Bkz: Bölüm 5.2).

Eğer 5 dakikalık APZ 225 saniyeden az ise ikinci bir 0,3 mg/kg bolus doz uygulanmalıdır ve APZ ikinci bolus doz uygulamasından 5 dakika sonra tekrar kontrol edilmelidir.

Eğer yetersiz APZ artışı gözlenirse ilaç uygulama hatası düşünülmelidir, örneğin BİVACARD'ın iyi karıştırılmaması veya intravenöz donanım hataları.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir. Farmakokinetik çalışmalar bivalirudinin hepatik metabolizmasının kısıtlı olduğunu göstermişlerdir ve bu nedenle hepatik yetmezliği olan hastalarda bivalirudinin güvenlik ve etkililiği özel olarak çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlıların, yaşa bağlı olarak böbrek fonksiyonlarına göre yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

BİVACARD'ın 18 yaş altı popülasyonda belirgin kullanım endikasyonu yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- BİVACARD'ın içerisinde yer alan bivalirudin veya diğer bileşenlerden herhangi birine (bölüm 6.1'e bakınız) veya hirudinlere karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Hemostazis bozuklukları ve/veya geri dönüşümsüz koagülasyon bozuklukları sebebiyle aktif kanama veya yüksek kanama riski
- Şiddetli kontrol altına alınamayan hipertansiyon,
- Subakut bakteriyel endokardit,
- Şiddetli böbrek problemleri olan (GFR < 30 ml/dk) ve diyalize bağımlı hastalar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BİVACARD kas içi kullanıma yönelik değildir. Kas içine uygulanmamalıdır.

Hemoraji

Bivalirudin özellikle diğerk bir antikoagölan ile birlikte uygulandığında ise, hastalar, kanama belirtileri ve semptomları açısından dikkatle gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda, birçok kanama atardamarın delindiği aşamada görülmesine rağmen, hemoraji vücudun her yerinde görülebilir. Hematokrit, hemoglobin ve kan basıncındaki açıklanamayan düşüşler hemorajiyi gösterebilir. Tedavi, eğer kanama gözlenir veya şüphelenilir ise durdurulmalıdır.

Bivalirudinin bilinen bir antidotu olmamakla birlikte, etkisi çabuk geçmektedir ($T_{1/2}$ 25 ± 12 dakika).

Bivalirudinin önerilen dozlarda uzun süreli infüzyonu ile kanama riskinde herhangi bir artış ilişkisi bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.2).

Trombosit inhibitörü ve antikoagölanlar ile birlikte kullanımı

Antikoagölan ilaçlar ile birlikte kullanımının kanama riskini yükseltmesi beklenir (Bkz. Bölüm 4.5). Bivalirudin bir trombosit inhibitörü veya antikoagölan ilaç ile birlikte kullanıldığında, hemostaz için klinik ve biyolojik parametreler rutin olarak izlenmelidir.

Bivalirudin ile tedavi edilen varfarin alan hastalarda, Uluslararası Normalize Oran (INR) izlenmesi, bivalirudin tedavisinin kesilmesi takibinde tedavi öncesi seviyelere dönüşü garanti altına almak için göz önüne alınmalıdır.

Aşırı duyarlılık

Klinik deneylerde, alerjik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$) rapor edilmiştir. Bununla başa çıkmak için gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Hastalar, kurdeşen, genel ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken işaretleri konusunda bilgilendirilmelidir. Şok durumunda, şok tedavisi için geçerli medikal standartlar uygulanmalıdır. Ölüm ile sonuçlanan anafilaktik şoku şeklinde anafilaksi pazarlama sonrası deneyimlerde çok seyrek olarak raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye bağı pozitif bivalirudin antikorlarının ortaya çıkması nadirdir ve klinik açıdan alerjik veya anafilaktik reaksiyonların varlığına ilişkin kanıt ile ilişkilendirilmemiştir. Daha önce lepirudin ile tedavi edilen ve lepirudin antikorları gelişen hastalarda önlem alınmalıdır.

Akut stent trombozu

Primer PKG yapılan STEMI hastalarında akut stent trombozu (< 24 saat) gözlenmiştir ve Hedef Damar Tekrar Vaskülarizasyon ile yönetilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Vakaların çoğu ölümcül değildir. Bivalirudin infüzyonu girişimden 4 saat sonra durdurulan veya azaltılarak 0,25 mg/kg/saat dozda infüzyonu devam eden hastalar arasında herhangi bir fark olmaksızın; girişimden sonraki ilk 4 saat içinde Akut stent trombozu riskinde artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.2). Hastalar, iskemik komplikasyonların tedavi edilebileceği bir tesiste en az 24 saat için kalmalıdır ve sürekli miyokardiyal iskemi semptomları ve işaretleri açısından primer PKG takibinde dikkatle izlenmelidir.

Brakitedavi (Kısa mesafeli yüzeysel radyoterapi uygulaması)

İntra-prosedürel trombus oluşumu, BİVACARD ile gama brakitedavi işlemleri sırasında gözlenmiştir.

BİVACARD beta brakitedavi işlemleri sırasında dikkatli kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esas olarak "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları, asetilsalisilik asit, tiklopidin, klopidogrel, absiksimab, eptifibatid veya tirofiban içeren trombosit inhibitörleri ile yürütülmüştür. Sonuçlar, bu tıbbi ürünler ile farmakodinamik etkileşimler olduğunu düşündürmemektedir.

Etki mekanizmaları bilindiğinden, antikoagülan tıbbi ürünler (heparin, varfarin, trombolitikler veya antitrombosit ajanlar) ile kombine kullanımında kanama riskini arttırması beklenebilir.

Bivalirudinin bir trombosit inhibitörü veya bir antikoagülan ilaç ile kombine kullanıldığı her durumda, hemorajinin klinik ve biyolojik parametreleri düzenli olarak izlenmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BİVACARD'ın doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

BİVACARD'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. BİVACARD gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulduğu durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle gerektiği durumlar haricinde) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bivalirudinun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emziren kadınlarda BİVACARD fayda/risk oranı göz önüne alınarak dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

BİVACARD'ın üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BİVACARD'ın araç ve makine kullanımına ilişkin bilinen belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

- En sık ciddi ve ölümcül advers reaksiyonları, majör hemaraji (giriş yerinde veya giriş yerinde olmayan kanama, intrakraniyal hemoraji dahil) ve anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık. Miyokardiyal enfarktüsle koroner arter trombozu, koroner stent trombozu ve

kateter trombozunun her biri seyrek olarak raporlanmıştır. Uygulama hataları ölümcül tromboza sebep olabilir.

- Varfarin alan hastalarda, INR bivalirudin uygulanması ile artabilir.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Bivalirudin için HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 çalışmalarından ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre Tablo-1’de listelenmektedir.

Bivalirudin ile en azından ilişkisi olası bulunan reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (pazarlama sonrası deneyime ilişkin advers reaksiyonlar, mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Tablo-1. Bivalirudin için HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 çalışmalarından ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Hemogloblin düşüşü	Trombositopeni Anemi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik reaksiyon ve şoku içeren aşırı duyarlılık, ölüm ile raporlananlar dahil		
Sinir sistemi hastalıkları			Baş ağrısı	İntrakranial hemoraji	
Göz hastalıkları				İntraoküler hemoraji	

Kulak ve iç kulak hastalıkları				Kulak hemorajisi	
Kardiyak hastalıklar				Miyokard infarktüsü, Kardiyak tamponad, Perikardiyal hemoraji, Koroner arter trombozu, Anjina pektoris, Bradikardi, Ventriküler taşikardi, Göğüs ağrısı	
Vasküler hastalıklar	Herhangi bir yerde minör hemoraji	Ölüm ile sonuçlanan raporlar dahil herhangi bir yerde majör hemoraji	Hematom, Hipotansiyon	Ölüm ile sonuçlanan raporlar dahil koroner stent tromboz ^c , ölüm ile sonuçlanan raporlar dahil tromboz, arteriyovenöz fistül, kateter trombozu, vasküler psödoanevrizma	Kompartman sendromu ^{a, b}
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Epistaksis, Hemoptizi, Farenjiyal hemoraji	Pulmoner hemoraji, Nefes darlığı ^a	

Gastrointestinal hastalıklar			Gastrointestinal hemoraji (hematemez, melena, özofageal hemoraji, anal hemoraji dahil), Retroperitoneal hemoraji, Dişeti hemorajisi, Bulantı	Peritoneal hemoraji, Retroperitoneal hematoma, Kusma	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Ekimoz		Döküntü, Ürtiker	
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları				Sırt ağrısı Kasık ağrısı	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Hematüri		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Giriş yeri hemorajisi, ≥ 5 cm damar giriş yeri hematoma, < 5 cm damar giriş yeri hematoma		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (Enjeksiyon bölgesi rahatsızlıkları, enjeksiyon bölgesi ağrısı, giriş yeri reaksiyonu)	
Laboratuvar bulguları				INR artışı ^d	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar				Reperfüzyon yaralanması (hiç veya yavaş tekrar kanlanma) Ezik	

^a Pazarlama sonrası deneyim ile tanımlanmış advers ilaç reaksiyonları

^b Kompartman sendromu, pazarlama sonrası deneyimde radikal giriş yolu ile bivalirudin uygulamasını takibindeki ön kol hematomunun bir komplikasyonu olarak raporlanmıştır.

^c Stent tromboz ile ilgili daha çok detay bölüm 4.8’de sağlanmıştır: HORIZON Çalışması (Yapılan primer PKG STEMI olan hastalarda). Ayrıca akut stent tromboz izlemesi talimatları için bölüm 4.4’e bakınız.

^d Bölüm 4.4 Bivalirudin varfarin ile birlikte uygulandığında INR izlenmesi için önlemleri tanımlar.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Hemoraji

Tüm klinik çalışmalarda advers reaksiyonlardan ayrı ayrı kanama verileri toplanmıştır ve Tablo 6’da her bir çalışma için kullanılan kanama tanımlamaları ile birlikte özetlenmiştir.

HORIZONS çalışması (primer PKG yapılan STEMI hastaları)

Trombositler, kanama ve pıhtılaşma

HORIZONS çalışmasında, majör ve minör kanama genel olarak ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$) görülmüştür. Majör ve minör kanama oranı, bivalirudin ile tedavi edilen hastalarda heparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü ile tedavi edilen hastalara oranla önemli ölçüde azdır. Majör kanama oranı Tablo-6’da gösterilmektedir. Majör kanama, dışa açılan damar giriş bölgesinde sıklıkla görülmektedir. En sık olay dışa açılan damar kanalında hematoma $< 5\text{cm}$ ’dir.

HORIZONS çalışmasında, trombositopeni bivalirudin ile tedavi edilen hastaların 26’sında (%1,6) ve heparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü ile tedavi edilen hastaların 67’sinde (%3,9) raporlanmıştır. Tüm bivalirudin ile tedavi edilen hastalara birlikte aspirin, 1’i hariç tümüne klopidogrel ve aynı zamanda 15’ine GP IIb/IIIa inhibitörü verildi.

ACUITY çalışması (Kararsız anjina / ST yükselmesiz miyokart enfarktüs (UA/NSTEMI) hastaları)

Takip eden veriler 13.819 AKS hastasında bivalirudinin klinik bir çalışmasını temel almaktadır: 4.612’si sadece bivalirudin, 4.604’ü bivalirudin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü ve 4.603’ü fraksiyone olmayan heparin veya enoksaparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü ile randomize dozlanmıştır. İstenmeyen etkiler, bivalirudin ve heparin ile tedavi edilen her iki karşılaştırmalı gruplarda kadınlarda ve 65 yaş üstü hastalarda erkeklere ve daha genç hastalara göre daha sık görülmüştür.

Bivalirudin verilen hastaların yaklaşık %23,3'ü en az bir istenmeyen etki ve %2,1'i bir istenmeyen reaksiyon yaşamıştır. Bivalirudin için istenmeyen etki reaksiyonları sistem organ sınıfına göre Tablo 1'de listelenmektedir.

Trombositler, kanama ve pıhtılaşma

ACUITY'de kanama verileri advers reaksiyonlardan ayrı toplanmıştır.

ACUITY majör kanama, takip edenlerin herhangi birinde tanımlanmıştır: intrakraniyal, retroperitoneal, intraoküler, radyolojik veya operasyonel müdahale gerektirenlerde giriş bölgesinde hemoraji, giriş bölgesinde ≥ 5 cm çağında hemoraji, açık kanama kaynağı olmadan hemoglobin konsantrasyonunda 4 g/dl düşme, açık kanama kaynağı olmadan hemoglobin konsantrasyonunda 3 g/dl düşme, kanama için tekrar operasyon veya herhangi kan nakli kan ürünü kullanımı. Minör kanama çok yaygın ($\geq 1/10$) ve majör kanama yaygın ($\geq 1/100$ ve $<1/10$) olarak görülmüştür.

Majör kanama hızları, IIT popülasyonu için Tablo 6'da ve her bir protokol popülasyonu için (klopidogrel ve aspirin verilen hastalar) Tablo 7'de gösterilmektedir. Hem majör hem de minör kanamalar, sadece bivalirudin verilen grupta heparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü verilen ve bivalirudin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü verilen gruplara göre önemli derecede az sıklıktadır. Kanamalardaki benzer düşüşler, heparin bazlı tedavilerden bivalirudine geçen hastalarda (N= 2.078) görülmüştür.

Majör kanamalar, en sıklıkla giriş bölgesinde görüşmüştür. Diğer %0,1'den (genel olmayan) fazla kanama ile daha az sıklıkta gözlenen kanama bölgeleri "diğer" giriş bölgeleri, retroperitoneal, gastrointestinal, kulak, burun ve boğaz'dır.

Trombositopeni, ACUITY çalışmasına katılan bivalirudin ile tedavi edilen 10 hastada (%0,1) rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunluğu, asetilsalisilik asit ve klopidogrel almıştır ve 10 hastanın 6'sı aynı zamanda bir GP IIb/IIIa inhibitörü almıştır. Bu hastalar arasında ölüm görülmemiştir.

REPLACE-2 çalışması (PKG yapılan hastalar)

Takip eden veriler, bivalirudin ile tedavi edilenlerin yarısı olan 6.000 PKG yapılan hastada bivalirudinin klinik bir çalışmasını temel almaktadır, (REPLACE-2). İstenmeyen etkiler, bivalirudin ve heparin ile tedavi edilen her iki karşılaştırmalı gruplarda kadınlarda ve 65 yaş üstü hastalarda, erkeklere ve daha genç hastalara göre daha sık görülmüştür.

Bivalirudin verilen hastaların yaklaşık %30'u en az bir istenmeyen etki ve %3'ü bir advers reaksiyon yaşamıştır. Bivalirudin için istenmeyen reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre Tablo 1'de listelenmektedir.

Trombositler, kanama ve pıhtılaşma

REPLACE-2'de, kanama verileri advers olaylardan ayrı toplanmıştır. Tedavi maksatlı çalışma popülasyonu için majör kanama hızları Tablo-6'da listelenmektedir.

Majör kanama takip edenlerden herhangi biri görüldüğünde tanımlanmıştır: intrakraniyal hemoraji, retroperitoneal hemoraji, en az iki ünite tam kan veya paket kırmızı kan hücreleri nakline yol açan kan kaybı, 3 g/dl'den fazla hemoglobin düşüşü ile sonuçlanan kanama ve kanayan bölge tanımlanmadığı halde 4 g/dl'den (veya hematokritin %12'si) fazla bir düşüş. Minör hemoraji, majör hemoraji için kriteri karşılamayan gözlenen her bir kanama olarak tanımlanmıştır. Minör kanama, çok yaygın ($\geq 1/10$) ve majör kanama yaygın olarak ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$) görülmüştür.

Hem majör hem de minör kanamalar bivalirudin ile, heparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitör karşılaştırma grubuna göre daha düşük sıklıkta görülmüştür. Majör kanama, en yüksek sıklıkta giriş bölgesinde görülmüştür. Daha düşük sıklıkta olmak üzere; %0,1'den (genel olmayan) fazla kanama görülen diğer bölgeler, "diğer" giriş bölgeleri, retroperitoneal, gastrointestinal, kulak, burun ve boğazı içermektedir.

REPLACE-2'de trombositopeni 20 bivalirudin tedavisi gören hastada (%0,7) görülmüştür. Bu hastaların çoğunluğu, aynı zamanda aspirin ve klopidogrel almıştır ve 20 hastanın 10'u aynı zamanda GP IIb/IIIa inhibitörü almıştır. Bu hastalar arasında ölüm görülmemiştir.

Akut kardiyak olaylar

HORIZONS Çalışması (PKG yapılan STEMI hastaları)

Takip eden veriler primer PKG yapılan STEMI hastalarında bivalirudinin klinik bir çalışmasını temel almaktadır; 1.800 hasta bivalirudin ile, 1.802 hasta heparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü ile randomize dozlanmıştır. Ağır istenmeyen etkiler heparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü grubunda bivalirudin grubundan daha sıklıkla raporlanmıştır.

Bivalirudin verilen hastaların toplam %55,1'i en az bir istenmeyen etki ve %8,7'si bir istenmeyen ilaç etkileşimi yaşamıştır. Bivalirudin için istenmeyen ilaç etkileşimleri sistem

organ sınıfına göre Tablo-1’de listelenmektedir. İlk 24 saatte stent tromboz oranı bivalirudin verilen hastalarda %1,5 iken UFH ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörü verilen hastalarda %0,3’tür (p= 0.0002). Akut stent trombozu sonrası iki ölüm görülmüştür, her çalışma kolunda 1 adet. 24 saat ve 30 gün arası stent tromboz oranı bivalirudin verilen hastalarda %1,2 iken UFH ile GP IIb/IIIa inhibitörü verilen hastalarda %1,9’dur (p= 0,1553). Toplam 17 ölüm subakut stent trombozdan sonra görülmüştür, 3’ü bivalirudin kolunda ve 14’ü UFH ile birlikte GP IIb/IIIa kolunda. 30 gün (p= 0,3257) ve 1 yıl (p= 0,7754) tedavi kolları arasında stent tromboz hızında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tavsiye edilen dozun 10 katı doz aşımı durumları klinik çalışmalarda rapor edilmiştir. Bivalirudinin 7,5 mg/kg’a kadar tek bolus dozları ayrıca raporlanmıştır. Bazı doz aşımı durumlarında kanama gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda, bivalirudin ile tedavi hemen kesilmelidir ve hasta kanama belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Majör kanama durumunda, bivalirudin ile tedavi hemen kesilmelidir. Bivalirudine karşı bilinen bir antidot yoktur, bivalirudin hemodiyaliz edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ilaçlar, Direkt trombin inhibitörleri

ATC kodu: B01AE06

Etki mekanizması

BİVACARD; hem katalitik bölgeye hem de sıvı faz ve pıhtıya bağlı trombinin anyon bağlayıcı dış bölgesine bağlanan doğrudan ve spesifik bir trombin inhibitörü olan bivalirudin etken maddesini içermektedir.

Trombin, trombotik proseste merkez rol oynamaktadır. Fibrinojeni fibrin monomerlerine bölmek üzere etki eder ve Faktör XIII'ü Faktör XIIIa'ya aktive eder. Böylece fibrinin kovalent olarak çapraz bağlı bir çerçeve geliştirmesine ve trombüsün stabilite edilmesine neden olur. Trombin ayrıca daha ileri trombin oluşumunu teşvik eden Faktörler V ve VIII aktive eden kümeleşme ve granül salınımını uyararak trombositleri aktive eder. Bivalirudin bu trombin etkilerinin her birini engeller.

Bivalirudinin trombine bağlanması ve bu nedenle de aktivitesi geri dönüşümlüdür. Trombin yavaşça bivalirudin Arg₃-Pro₄ bağımlı koparır ve sonuç olarak trombin aktif bölge fonksiyonunu geri kazanır. Böylece, bivalirudin başlangıçta yarışmalı olmayan tam bir trombin inhibitörü olarak hareket eder, fakat zamanla trombin moleküllerinin diğer pıhtılaştırma substratları ile etkileşime girmesini ve gerekirse pıhtılaşmayı engelleyen bir yarışmalı inhibitör haline gelir.

In vitro çalışmalar, bivalirudinin hem çözünür (serbest) hem de pıhtıya bağlı trombinin inhibe ettiğini göstermiştir. Bivalirudin aktif kalır ve trombositten alıverilen reaksiyon ürünleri tarafından nötralize edilememektedir.

In vitro çalışmalar ayrıca göstermiştir ki bivalirudin, konsantrasyona bağımlı olarak normal insan plazmasının aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), trombin zamanı (TZ) ve pro-trombin zamanını (PZ) uzatmaktadır. Bivalirudin, heparin uygulanmış trombositopeni/tromboz Sendromu (HIT/HITTS) geçmişi olan hastaların serumuna karşı bir trombosit agregasyonu cevabına neden olmamaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda, bivalirudin ACT, aPTT, PT, INR ve TT'nin uzamasının kanıtı olarak doza ve konsantrasyona bağlı antikoagülan aktivite gösterir. Bivalirudinin intravenöz uygulanması dakikalar içinde ölçülebilir antikoagülasyon oluşturmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Bivalirudinin farmakodinamik etkileri APZ içeren antikoagülan ölçümleri kullanılarak belirlenebilir. APZ değeri, bivalirudin uygulamasının dozu ve plazma konsantrasyonu ile

ilişkilidir. 366 hastadan alınan veriler APZ'nin bir GP IIb/IIIa inhibitörü ile beraber tedaviden etkilenmediğini göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik çalışmalarda, bivalirudinin PKG prosedürleri sırasında yeterli antikoagülan sağladığı gösterilmiştir.

HORIZONS Çalışması (Primer PKG uygulanacak STEMI hastaları)

HORIZONS çalışması, bir yavaş salım paklitaksel-salım stent (TAXUS™) veya başka bir benzer kaplanmamış açık metal stent (Express2™) ile primer PKG stratejisi uygulanan STEMI hastalarında bivalirudinin güvenliğini ve etkililiğini araştıran prospektif, çift kollu, tek kör, randomize, çokmerkezli bir çalışma idi. Toplam 3.602 hastaya bivalirudin (1.800 hasta) veya fraksiyone olmayan heparin ile GP IIb/IIIa inhibitörü (1.802 hasta) ile rasgele dozlanmıştır. Tüm hastalar, aspirin ve iki kat dozda klopidogrel; birçok hasta (yaklaşık %64) 300 mg yükleme dozu klopidogrel yerine 600 mg yükleme dozu klopidogrel almıştır. Hastaların yaklaşık %66'sına fraksiyone olmayan heparin ile ön tedavi uygulanmıştır.

HORIZONS'ta kullanılan bivalirudin dozu, REPLACE-2 çalışmasında (0,75 mg/kg bolus ve takibinde 1,75 mg/kg vücut ağırlığı/saat infüzyon) kullanılan ile aynıdır. Hastaların toplam %92,9'u primer yönetim stratejisi olarak primer PKG tedavisi olmuştur.

HORIZONS çalışması için analiz ve sonuçlar tüm popülasyon için 30 gün Tablo 2'de sunulmaktadır. 1 yıllık sonuçlar 30 günlük sonuçlar ile uyumludur.

HORIZONS çalışması kanama tanımlamaları ve çıktıları Tablo-6'da gösterilmektedir.

Tablo 2. HORIZONS 30 günlük çalışma sonuçları (tedavi amaçlı popülasyon)

Bitiş Noktası	Bivalirudin (%)	Fraksiyone olmayan heparin + GP IIb/IIIa inhibitör (%)	Rölatif Risk [%95 CI]	p-Değeri*
	N = 1.800	N= 1.802		
<u>30 gün kompozit</u>				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901

Majör Kanama ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,0001
<u>İskemik bileşenler</u>				
Tüm nedenlere bağlı ölüm	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Reenfarktüs	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
İskemik hedef damar revaskülarizasyonu	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
İnme	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

* p-değeri üstünlüğü

¹ Majör İstenmeyen Kardiyak/İskemik Olgular (MACE) takip edenlerden herhangi biri olduğunda tanımlanmıştır: ölüm, reenfarksiyon, inme ve iskemik hedef damar revaskülarizasyonu.

² Majör kanama, ACUITY kanama ölçeği kullanılarak tanımlanmıştır.

ACUITY çalışması (Kararsız anjina/ ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (UA/NSTEMI) hastaları)

ACUITY çalışması, yüksek riskteki 13.819 AKS hastasında, prospektif, randomize açık-etiketli, bivalirudin tek başına veya GP IIb/IIIa inhibitörü (sırasıyla, Kollar B ve C) ile birlikte, fraksiyone olmayan heparin veya enoksaparin ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörüne (Kol A) karşı yapılmış bir çalışmadır.

ACUITY çalışmasının B ve C kollarında, bivalirudin tavsiye edilen dozu başlangıçta randomize 0,1 mg/kg IV bolus sonrası takibinde sürekli 0,25 mg/kg/sa. IV infüzyonu anjiyografi sırasında veya klinik olarak garanti için verilmiştir.

PKG uygulanan hastalarda, ilave 0,5 mg/kg bivalirudin IV bolus olarak verilmiş ve IV infüzyon hızı 1,75 mg/kg/saat olarak arttırılmıştır.

ACUITY çalışmasının A kolunda, UFH ve enoksaparin UA ve NSTEMI hastalarında AKS yönetimi için ilgili kılavuzlar ile uyumlu olarak uygulanmıştır. Kol A ve B'deki hastalar ayrıca randomize GP IIb/IIIa inhibitörü randomize dozlama (anjyografiden evvel) sırasında veya PKG sırasında peşinen verilmiştir. Toplam 356 (%7) hasta kol C'ye randomize dozlanmış ve ayrıca GP IIb/IIIa inhibitörü verilmiştir.

ACUITY popülasyonununun 72 saat anjiyografi himayesinde tutulan yüksek riskli hasta karakteristikleri, üç tedavi koluna karşı dengelenmiştir. Hastaların yaklaşık %77'si iskemiyeye tekrarı, yaklaşık %70'i dinamik EKG değişimleri veya yüksek kardiyak biyomarkernlara sahip, yaklaşık %28'i diyabete sahip ve yaklaşık %99'u 72 saat içinde anjiyografi müdahalesi geçiren hastalardı.

Anjiyografik değerlendirme takibinde, hastalar medikal tedavi (%33), PKG (%56) ve CABG (%11) olarak üç bölümde sınıflandırılmıştır. Ek antitrombotik tedavi aspirin ve klopidogrel içeren çalışmada değerlendirilmiştir.

ACUITY'nin tüm popülasyon (ITT) ve protokole uygun olarak (anjyografi öncesi veya PGK öncesi) aspirin ve klopidogrel alan hastalara için 30 günlük ve 1 yıllık primer analiz ve sonuçları Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 3. ACUITY çalışması; tüm popülasyon (ITT) için kompozit iskemik bitiş noktası ve onun bileşenleri için 30 günlük ve 1 yıllık risk farklılıkları

	Toplam popülasyon (ITT)				
	Kol A UFH/enok. + GP IIb/IIIa inhibitör (N: 4.603) %	Kol B Bival + GP IIb/IIIa inhi. (N: 4.604) %	B – A Risk farkı (%95 CI)	Kol C Sadece bival. (N: 4.612) %	C – A Risk farkı (%95 CI)
30-günlük					
Kompozit iskemi	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Ölüm	1,3	1,5	0,17 (-0,31; 0,66)	1,6	0,26 (-0,23; 0,75)
MI	4,9	5,0	0,04	5,4	0,45

			(-0,84; 0,93)		(-0,46; 1,35)
Planlanmayan revaskularizasyon	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1-yıllık					
Kompozit iskemi	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Ölüm	3,9	3,8	0,04 (-0,83; 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96; 0,60)
MI	6,8	7,0	0,19 (-0,84; 1,23)	7,6	0,83 (-0,22; 1,89)
Planlanmayan revaskularizasyon	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Tablo 4. ACUITY çalışması; protokole* uygun olarak aspirin ve klopidogrel alan hastalar için kompozit iskemik bitiş noktası ve onun bileşenleri için 30 günlük ve 1 yıllık risk farklılıkları

	Aspirin & Klopidogrel alan Hastalar*				
	Kol A UFH/enok + GP IIb/IIIa inhibitör (N: 2.842) %	Kol B Bival + GP IIb/IIIa inhi. (N: 2.924) %	B – A Risk farkı (%95 CI)	Kol C Sadece bival. (N: 2.911) %	C – A Risk farkı (%95 CI)
30-günlük					
Kompozit iskemi	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Ölüm	1,4	1,4	-0,00 (-0,60; 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72; 0,45)
MI	4,8	4,9	0,04 (-1,07; 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18; 1,02)
Planlanmayan revaskularizasyon	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)

1-yıllık					
Kompozit iskemi	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Ölüm	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
MI	6,7	7,9	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Planlanmayan revaskülarizasyon	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

* Klopidoğrel anjiyografi öncesi veya PKG öncesi

Tedavi amaçlı popülasyon için 30 güne kadar hem ACUITY-ölçekli hem de TIMI-ölçekli kanama olayları oranı Tablo-6'da gösterilmektedir. Protokol popülasyonu için 30 güne kadar hem ACUITY-ölçekli hem de TIMI-ölçekli kanama olayları oranı Tablo-7'de gösterilmektedir. Bivalirudin, UFH/enoksaparin ile birlikte GP Iİb/IIIa inhibitörüne karşı kanama olaylarındaki avantajı sadece bivalirudin monoterapi kolunda gözlenmiştir.

REPLACE-2 Çalışması (PKG uygulanan hastalar)

6.000 PKG hastası üzerinde gerçekleştirilen randomize, çift-kör çalışmadan (REPLACE-2) dörtlü veya üçlü bitiş noktalarını temel alan 30 günlük sonuçlar Tablo 5'te gösterilmektedir. REPLACE-2 çalışmasından kanama tanımları ve çıktıkları Tablo-6'da gösterilmektedir.

Tablo 5. REPLACE-2 çalışma sonuçları: 30 günlük bitiş noktaları (tedavi amaçlı ve protokole göre popülasyonları)

Bitiş noktası	Tedavi amaçlı		Protokole göre	
	Bivalirudin (N: 2.994) %	Heparin+GP Iİb/IIIa inhibitör (N: 3.008) %	Bivalirudin (N: 2.902) %	Heparin+GP Iİb/IIIa İnhibitör (N: 2.882) %
Dörtlü bitiş noktası	9,2	10,0	9,2	10,0
Üçlü bitiş noktası*	7,6	7,1	7,8	7,1
Bileşenler:				

Ölüm	0,2	0,4	0,2	0,4
MI	7,0	6,2	7,1	6,4
Majör kanama** (TIMI olmayan kriter temelli – Bkz. Bölüm 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Acil revaskülarizasyon	1,2	1,4	1,2	1,3

* Majör kanama bileşeni haricinde

** p < 0,001

Tablo 6. Tedavi amaçlı popülasyonlar için klinik çalışmalardaki bivalirudinün 30 günlük bitiş noktaları majör kanama hızları

	Bivalirudin (%)			Bival+G P IIb/IIIa inhibitör (%)	UFH/Enok ¹ + GP IIb/IIIa inhibitör (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE- 2	ACUIT Y	HORIZ ONS
	N: 2.994	N: 4.612	N: 1.800	N: 4.604	N: 3.008	N: 4.603	N: 1.802
Protokolde tanımlı majör kanamalar	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI Majör (KABG olmayan) Kanama	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹ Enoksaparin ACUITY’de karşılaştırıcı olarak kullanılmıştır.

Tablo 7: ACUITY Çalışması; protokole* uygun olarak aspirin ve klopidogrel alan hasta popülasyonu için 30 güne kadar kanama olayları

	UFH/enoks. + GP IIb/IIIa inhibitörü (N= 2.842) %	Bival. + GP IIb/IIIa inhibitör (N=2.924) %	Bival tek başına (N=2.911) %
ACUITY ölçekli majör kanama	5,9	5,4	3,1
TIMI ölçekli majör kanama	1,9	1,9	0,8

* klopidogrel anjiyografi öncesi veya PKG öncesi

Kanama tanımlamaları

REPLACE-2 çalışmasında majör kanama, şunlardan biri olarak tanımlanmıştır:

İntrakraniyal hemoraji, retroperitoneal hemoraji, en az iki ünite tam kan ve paket kırmızı kan hücreleri nakline yol açan kan kaybı veya hemoglobinde 3 g/dl'den fazla düşüş ile sonuçlanan kanama veya tanımlı kanayan bölge bulunmadan hemoglobinde 4 g/dl'den (veya %12 hematokrit) fazla bir düşüş.

ACUITY çalışmasında majör kanama, şunlardan biri olarak tanımlanmıştır:

İntrakraniyal, retroperitoneal, intraoküler, radyolojik ve operasyon müdahalesi gerektiren giriş yeri hemoraji, giriş yerinde ≥ 5 cm çapında hematoma, açık kanama kaynağı olmadan hemoglobin konsantrasyonunda 4 g/dl düşme, açık kanama kaynağı olmadan hemoglobin konsantrasyonunda 3 g/dl düşme, kanama için tekrar operasyon veya herhangi kan nakli kan ürünü kullanımı.

HORIZONS çalışmasında majör kanama aynı şekilde ACUITY ölçeği kullanır şekilde tanımlanmıştır.

TIMI majör kanama, intrakraniyal kanama veya ≥ 5 g/dl hemoglobin konsantrasyonunda düşüş olarak tanımlanmıştır.

AT-BAT Çalışması

PKG uygulanan heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) veya heparin kaynaklı trombositopeni ve tromboz sendromu (HITTS) 51 hastayı kapsayan tek gruplu açık etiketli bir çalışmadır. HIT/HITTS tanısı için kanıtlar, heparin uygulamasından sonra hastalarda trombositlerin azaldığı bir klinik geçmişe dayanmaktadır [yeni teşhis veya klinik olarak şüphelenilen veya kanıtlanmış HIT/HITTS öyküsü]. HIT/HITTS şu şekilde tanımlanmaktadır: 1) HIT: pozitif

heparin kaynaklı agregasyonu (HIPA) veya diğer fonksiyonel testlerde trombosit sayısında < 100.000/mL (heparin öncesine göre minimum %30) ya da < 150.000/mL (heparin öncesine göre minimum %40) düşüş ya da yakın zamanda heparine maruz kalan hastada heparin alımından saatler sonra yukarıdaki gibi düşüş. 2) HITTS: yukarıda belirtilen trombositopeniye ek olarak doktor muayenesi/laboratuvar testi ve/veya uygun görüntüleme yöntemi tarafından teşhis edilen arteriyel veya venöz tromboz]. Çalışmaya dahil edilen hastalar 48-89 yaş aralığındadır (medyan 70); 42-123 kg ağırlığındadır (medyan 76); %50'si erkek ve %50'si kadındır. Bivalirudin 1 mg/kg bolus dozu takiben 2,5 mg/kg/saat infüzyon olarak (28 hastada yüksek doz) veya 0,75 mg/kg bolus dozu takiben 1,75 mg/kg/saat infüzyon olarak (25 hastada düşük doz) 4 saate kadar uygulanmıştır. Hastaların %98'inde aspirin, %86'sında klopidoğrel ve %19'unda glikoprotein inhibitörleri kullanılmıştır.

Cihaz aktivasyonu sırasında medyan APZ değerleri 379 saniye (yüksek doz) ve 317 saniyedir (düşük doz). Prosedürü takiben, 51 hastanın 48'inde TIMI derecesi 3 akım ve <%50 stenoz ile prosedür başarısı elde edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bivalirudinin farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiş olup Perkütanöz Koroner Girişim yapılan hastalarda ve AKS olan hastalarda doğrusal bulunmuştur.

Emilim:

Bivalirudinin intravenöz kullanım için biyoyararlanımı tam ve hızlıdır. Bivalirudinin devamlı 2,5 mg/kg/saat intravenöz infüzyonu takibindeki ortalama kararlı durum konsantrasyonu 12,4 mcg/ml'dir.

Dağılım:

Bivalirudin, plazma ve hücre dışı sıvıda hızlıca dağılır. Dağılımın kararlı durum faz hacmi 0,1 l/kg'dır. Bivalirudin plazma proteinlerine (trombin hariç) ve kırmızı kan hücrelerine bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Bir peptit olarak, bivalirudinin bileşen amino asitlerine katabolizma geçirmesi ve ardından amino asitin vücut havuzunda geri dönüşümü beklenir. Bivalirudin, trombin dahil olmak üzere proteazlar tarafından metabolize edilir. Trombin ile N-terminal dizisinin Arg₃-Pro₄

bağının kopmasından kaynaklanan primer metabolit, trombinin katalitik aktif bölgesinde afinite kaybı nedeniyle aktif değildir. Bivalirudinin yaklaşık %20'si değişmeden idrarla atılır.

Eliminasyon

İntravenöz uygulama sonrasındaki konsantrasyon-zaman profili iki-kompartmanlı bir model ile tanımlanır. Eliminasyon, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 25 ± 12 dakika yarı-ömür ile birinci sıra bir prosesi takip eder. Temsili klirens yaklaşık $3,4 \pm 0,5$ ml/dk/kg'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği

Bivalirudinin farmakokinetiği hepatik bozukluğu olan hastalarda çalışılmıştır ama bozulmaları beklenmez. Çünkü bivalirudin sitokrom P-450 izoenzimleri gibi karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilmez.

Böbrek yetmezliği

Bivalirudinin sistemik klerensi, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile düşer. Bivalirudinin klerensi böbrek fonksiyonu normal olan ve hafif şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda benzerdir. Klerens, orta ve yüksek şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda yaklaşık %20 ve diyalize bağımlı hastalarda %80 azalır (Tablo 8).

Tablo 8. Böbrek fonksiyonu normal ve bozuk olan hastalarda bivalirudinin farmakokinetik parametreleri

Böbrek fonksiyonu (GFR)	Klerens (ml/dk/kg)	Yarı-ömür (dk)
Normal böbrek fonksiyonu (≥ 90 ml/dk)	3,4	25
Hafif böbrek bozukluğu (60-89 ml/dk)	3,4	22
Orta şiddette böbrek bozukluğu (30-59 ml/dk)	2,7	34
Ağır böbrek bozukluğu (10-29 ml/dk)	2,8	57
Diyalize bağımlı hastalar (diyalizsiz)	1,0	3,5 saat

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda farmakokinetikler renal farmakokinetik çalışmasının bir bölümü olarak değerlendirilmiştir. Bu yaş grubu için doz ayarlaması böbrek fonksiyonu baz alınarak yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet:

Bivalirudinun farmakokinetiği üzerine cinsiyetin etkisi yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlilik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi üzerine yapılan bilinen çalışmalar temelinde, insanlara özel bir zarar vermediğini ortaya koymaktadır.

Hayvanlardaki tekrarlanan ve sürekli maruziyet toksisitesi (1 günden 4 haftaya kadar klinik durağan plazma konsantrasyonununun 10 katı seviyeye kadar maruziyet) abartılı farmakolojik etkiler ile sınırlıdır. Tek ve tekrarlanan doz çalışmaları, toksisitenin birincil olarak maruziyet süresi ile ilgili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Aşırı farmasötik aktiviteden kaynaklanan tüm birincil ve ikincil istenmeyen etkiler geri dönüşümlüdür. Homeostatik olmayan pıhtılaşma durumuna yanıt olarak uzun süreli fizyolojik stresin neden olduğu istenmeyen etkiler, klinik kullanımdaki ile kıyaslandığında, daha yüksek dozlarda bile kısa maruziyet sonrasında görülmemiştir.

Bivalirudin kısa dönem uygulama amaçlıdır. Bu sebepler, bivalirudinun uzun dönem karsinojenik potansiyeli üzerine herhangi bir veri mevcut değildir. Bununla birlikte, bivalirudin bu gibi etkiler için standart testlerde mutajenik veya klastojenik değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E 421)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Takip eden tıbbi ürünler bulanıklık oluşumu, mikro parçacık oluşumu veya bariz çökme oluşturduklarından bivalirudin ile aynı intravenöz yolla uygulanmamalıdır; alteplaz, amiodaron hidroklorür, amfoterisin B, klorpromazin hidroklorür, diazepam, proklorperazin edisilat, reteplaz, sterptokinaz ve vankomisin hidroklorür.

Takip eden altı ilaç bivalirudin ile doz-konsantrasyon geçimsizliği göstermektedir. Tablo 9, bu bileşiklerin geçimlilik ve geçimsizlik konsantrasyonlarını özetlemektedir. Yüksek konsantrasyonlarda bivalirudin ile geçimsiz olan tıbbi ürünler: dobutamin hidroklorür, famotidin, haloperidol laktat, labetalol hidroklorür, lorazepam ve prometazin hidroklorür.

Tablo 9. Bivalirudin ile doz-konsantrasyon geçimsizliği olan ilaçlar

Doz konsantrasyon geçimsizliği olan ilaçlar	Geçimli konsantrasyonlar	Geçimsiz konsantrasyonlar
Dobutamin HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol laktat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazin HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3.Raf ömrü

24 ay

Sulandırılmış çözelti: Kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2-8°C’de 24 saat için kanıtlanmıştır. Buzdolabında (2-8°C) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Seyreltilmiş çözelti: Kimyasal ve fiziksel olarak sulandırıldıktan sonra stabilitesi 25°C’de 24 saat için kanıtlanmıştır. 25°C’nin üstündeki sıcaklıklarda saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, sulandırıldıktan sonra saklama süresi ve kullanım koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve kontrollü ve geçerli aseptik koşullarda sulandırma ve seyreltme gerçekleşmediği sürece normal olarak 2-8°C’de 24 saatten fazla olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize toz: 25°C altındaki sıcaklıklarda saklanmalıdır.

Sulandırılmış çözelti: Buzdolabında (2-8°C) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Seyreltilmiş çözelti: 25°C altındaki sıcaklıklarda saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Karton kutu içinde; 250 mg liyofilize toz içeren, 10 ml kapasiteli renksiz cam flakon ve kullanma talimatı içerir (1 adet flakon/kutu).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama Talimatı

BİVACARD'ın hazırlanması ve uygulanması için aseptik prosedürler kullanılmalıdır.

Bir flakon BİVACARD'a 5 ml steril enjeksiyonluk su ilave edilir ve tamamen çözünmesi için hafifçe karıştırılır ve çözelti berrak olmalıdır.

Flakondan 5 ml çekilir ve sonra toplam 50 ml'ye enjeksiyonluk %5 glukoz çözeltisi veya enjeksiyonluk 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür çözeltisi ile son konsantrasyonu 5 mg/ml olacak şekilde seyreltilir.

Sulandırılmış/seyreltilmiş çözelti yabancı madde veya renk değişimi için görsel olarak incelenir. Yabancı madde içeren çözelti kullanılmamalıdır.

Sulandırılmış/seyreltilmiş çözelti berrak ve renksiz çözelti olacaktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 ankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2017/393

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ