

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bivalirudin Accord 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin.

Nach Verdünnen enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natrium – weniger als 1 mmol (23 mg) pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrates).

Steriles, weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Pulver.

Rekonstituiertes Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert im Bereich 4,6 bis 6,0 und eine Osmolarität im Bereich 250 bis 450 mOsmol/kg (Konzentration 50 mg/ml).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bivalirudin Accord ist als Antikoagulans für erwachsene Patienten bestimmt, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, einschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sich einer primären PCI unterziehen.

Bivalirudin Accord ist auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit instabiler Angina pectoris/ Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI) bei einem Notfalleingriff oder wenn eine frühzeitige Intervention vorgesehen ist, zugelassen.

Bivalirudin Accord muss mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bivalirudin Accord ist von einem Arzt mit Erfahrung in der koronaren Akutbehandlung oder auf dem Gebiet der perkutanen Koronarintervention anzuwenden.

DosierungPatienten unter PCI, einschließlich primärer PCI

Die empfohlene Dosis Bivalirudin für Patienten, die mittels einer PCI behandelt werden, besteht aus einer intravenösen Bolusgabe von 0,75 mg/kg Körpergewicht und einer sich hieran unmittelbar anschließenden intravenösen Infusion mit einer Dosis von 1,75 mg/kg Körpergewicht/h mindestens für die Dauer des Eingriffs. Die Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde kann nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation bis zu vier Stunden nach der PCI fortgeführt werden. Bei Patienten mit STEMI muss die Infusion bis zu 4 Stunden nach der PCI fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Je nach klinischer Situation kann die Infusion anschließend mit einer verringerten Infusionsdosis von 0,25 mg/kg/h für weitere 4 – 12 Stunden fortgesetzt werden.

Die Patienten müssen nach einer primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden.

Patienten mit instabiler Angina pectoris/ Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI)

Die empfohlene Initialdosis von Bivalirudin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) ist eine intravenöse Bolusgabe von 0,1 mg/kg, gefolgt von einer Infusion von 0,25 mg/kg/h. Bei Patienten, die medikamentös behandelt werden, kann die Infusion mit 0,25 mg/kg/h bis zu 72 Stunden fortgesetzt werden. Wird bei dem medikamentös behandelten Patienten in weiterer Folge eine PCI durchgeführt, sollte ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin vor dem Eingriff gegeben und die Infusion für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden.

Nach der PCI kann abhängig von den klinischen Erfordernissen die reduzierte Infusionsdosis von 0,25 mg/kg/h für 4 bis 12 Stunden wieder aufgenommen werden.

Für Patienten, die einer Koronararterien-Bypassoperation (CABG) ohne Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, muss die intravenöse Infusion mit Bivalirudin für die Dauer des Eingriffes fortgesetzt werden. Unmittelbar vor dem Eingriff ist eine Bolusgabe von 0,5 mg/kg zu verabreichen, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 1,75 mg/kg/h für die Dauer des Eingriffes.

Für Patienten, die einer Koronararterien-Bypassoperation (CABG) mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, muss die intravenöse Infusion mit Bivalirudin bis eine Stunde vor dem Eingriff fortgesetzt werden. Danach ist die Infusion zu beenden und der Patient mit unfraktioniertem Heparin (UFH) weiterzubehandeln.

Zur Gewährleistung der korrekten Gabe von Bivalirudin muss das vollständig aufgelöste, rekonstituierte und verdünnte Arzneimittel vor der Anwendung sorgfältig gemischt werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Bolusdosis ist zur Gewährleistung, dass der gesamte Bolus den Patienten vor Beginn des Verfahrens erreicht, rasch intravenös zu verabreichen.

Zur Gewährleistung der raschen Fortsetzung der Arzneimittelinfusion nach Abgabe des Bolus sind die intravenösen Infusionsleitungen mit Bivalirudin vorzuspülen/zu primen.

Die Infusionsdosis ist unmittelbar nach der Bolusgabe zu beginnen, um die Abgabe an den Patienten vor dem Verfahren und die weitere ununterbrochene Abgabe für die Dauer des Verfahrens sicherzustellen. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer ausschließlichen Bolusgabe von Bivalirudin ohne die sich anschließende Infusion wurde nicht bewertet und wird nicht empfohlen, selbst wenn ein kurzes PCI-Verfahren geplant ist.

Eine Verlängerung der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) kann als Hinweis herangezogen werden, dass dem Patienten Bivalirudin verabreicht wurde.

Der durchschnittliche ACT-Wert liegt 5 Minuten nach der Gabe eines Bivalirudin-Bolus bei 365 ± 100 Sekunden. Ist die ACT nach 5 Minuten auf unter 225 Sekunden verkürzt, sollte eine zweite Bolusgabe von 0,3 mg/kg erfolgen.

Sobald der ACT Wert mehr als 225 Sekunden beträgt, ist eine weitere Überwachung nicht mehr erforderlich, vorausgesetzt, die 1,75 mg/kg/h Infusionsdosis wird richtig verabreicht.

Wird eine unzureichende ACT-Verlängerung beobachtet, besteht die Möglichkeit eines Medikationsfehlers, wie zum Beispiel ein unzureichendes Mischen von Bivalirudin Accord oder ein Fehler des Infusionssystems.

Das arterielle Schleusensystem kann zwei Stunden nach Beendigung der Infusion mit Bivalirudin ohne weitere Kontrollen der Antikoagulation entfernt werden.

Anwendung mit anderen Antikoagulantien

Bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen, muss die begleitende Standardtherapie vor Einweisung ins Krankenhaus Clopidogrel beinhalten und kann auch die frühzeitige Gabe von UFH umfassen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Bivalirudin Accord kann 30 Minuten nach Beendigung der intravenösen Gabe von unfraktioniertem Heparin oder 8 Stunden nach Beendigung der subkutanen Gabe von niedermolekularem Heparin eingeleitet werden.

Bivalirudin Accord kann in Kombination mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor angewendet werden. Für weitere Informationen betreffend die Anwendung von Bivalirudin mit oder ohne einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor, siehe Abschnitt 5.1.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung (GFR < 30 ml/min) und auch bei dialysepflichtigen Patienten ist Bivalirudin Accord kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz wird die Dosis zur Behandlung eines AKS (Bolus 0,1 mg/kg, Infusion 0,25 mg/kg/h) nicht angepasst.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30 – 59 ml/min), die einer PCI unterzogen werden (unabhängig davon, ob sie Bivalirudin zur Behandlung eines AKS erhalten), muss eine niedrigere Infusionsrate von 1,4 mg/kg/h eingesetzt werden. Die Bolusdosis darf gegenüber der oben unter AKS oder PCI beschriebenen Dosierung nicht verändert werden.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sind während der PCI sorgfältig auf klinische Anzeichen einer Blutung zu überwachen, da die Clearance von Bivalirudin bei diesen Patienten reduziert ist (siehe Abschnitt 5.2).

Beträgt die ACT nach 5 Minuten weniger als 225 Sekunden, ist eine zweite Bolusdosis von 0,3 mg/kg zu verabreichen und die ACT 5 Minuten nach Gabe der zweiten Bolusdosis erneut zu prüfen.

Wird eine unzureichende ACT-Verlängerung beobachtet, besteht die Möglichkeit eines Medikationsfehlers, wie zum Beispiel ein unzureichendes Mischen von Bivalirudin Accord oder ein Fehler des Infusionssystems.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Pharmakokinetische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Verstoffwechslung von Bivalirudin über die Leber begrenzt ist. Daher wurden bei Patienten mit Leberinsuffizienz spezifische Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bivalirudin nicht durchgeführt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist aufgrund der altersbedingten Verschlechterung der Nierenfunktion wegen des hohen Blutungsrisikos erhöhte Vorsicht geboten. Dosisanpassungen sollten in dieser Altersgruppe auf Basis der Nierenfunktion erfolgen.

Pädiatrische Patienten

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Bivalirudin Accord bei Kindern unter 18 Jahren. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die derzeit ver-

fügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Bivalirudin Accord ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Bivalirudin Accord sollte zunächst zu einer Lösung von 50 mg/ml Bivalirudin rekonstituiert werden. Das rekonstituierte Material wird dann auf ein Gesamtvolumen von 50 ml weiter verdünnt, um eine Lösung von 5 mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

Das rekonstituierte und verdünnte Arzneimittel ist vor der Gabe gründlich zu mischen. Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

Bivalirudin Accord wird als gewichtsbasierte Therapie, bestehend aus einem anfänglichen Bolus (rasche i.v. Injektion), gefolgt von einer i.v. Infusion verabreicht.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Bivalirudin Accord ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Hirudine
- aktiven Blutungen oder erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund einer Störung des Hämostasesystems und/oder irreversiblen Gerinnungsstörungen
- schwerer unkontrollierter Hypertonie
- subakuter bakterieller Endokarditis
- schwerer Nierenschädigung (GFR < 30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bivalirudin Accord ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär anwenden.

Blutungen

Die Patienten sind während der Behandlung sorgfältig auf Symptome und Anzeichen einer Blutung zu überwachen, besonders wenn Bivalirudin in Kombination mit einem anderen Antikoagulans verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Auch wenn bei PCI-Patienten unter Bivalirudin die meisten Blutungen an arteriellen Punktionsstellen auftreten, können bei Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, während der Behandlung prinzipiell überall Blutungen auftreten. Ein unklarer Hämatokrit-, Hämoglobin- oder Blutdruckabfall kann auf eine Blutung

hindeuten. Besteht der Verdacht auf eine Blutung, oder wird eine Blutung beobachtet, ist die Behandlung abzubrechen.

Für Bivalirudin ist kein Antidot bekannt, seine Wirkung lässt aber schnell nach (die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt 35 bis 40 Minuten).

Nach einer PCI vorgenommene längere Infusionen mit Bivalirudin wurden nicht mit erhöhten Blutungsraten in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinierte Gabe mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen

Es ist davon auszugehen, dass die kombinierte Gabe mit Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Bivalirudin in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem Antikoagulans verabreicht wird, sind die klinischen und biologischen Hämostaseparameter regelmäßig zu überwachen.

Bei Patienten, die Warfarin einnehmen und mit Bivalirudin behandelt werden, sollte eine Überwachung des INR-Werts (International Normalised Ratio) in Erwägung gezogen werden, um sicherzustellen, dass der Wert nach Absetzen der Behandlung mit Bivalirudin wieder das vor der Behandlung bestehende Niveau erreicht.

Überempfindlichkeit

Über allergische Überempfindlichkeitsreaktionen wurde in klinischen Prüfungen gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) berichtet. Vorsichtsmaßnahmen zur Behandlung allergischer Reaktionen sollten getroffen werden. Die Patienten sind über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Brustenge, Keuchatmung, Hypotonie und Anaphylaxie aufzuklären. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Standards für eine Schockbehandlung zu befolgen. Nach der Markteinführung wurde sehr selten ($\leq 1/10.000$) über das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten von positiven Bivalirudin-Antikörpern im Verlauf der Behandlung ist selten. Es wurde kein ursächlicher klinischer Zusammenhang mit dem Auftreten allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen gesichert. Bei Patienten, die in der Vergangenheit mit Lepirudin behandelt wurden und bei denen sich Lepirudin-Antikörper entwickelt haben, ist Vorsicht geboten.

Akute Stentthrombose

Akute Stentthrombosen (< 24 Stunden) wurden bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen, beobachtet und wurden durch

Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR) behandelt (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Die meisten dieser Fälle waren nicht tödlich. Dieses erhöhte Risiko einer akuten Stentthrombose wurde in den ersten 4 Stunden nach Abschluss des Verfahrens bei Patienten beobachtet, bei denen entweder die Infusion von Bivalirudin am Ende des Verfahrens abgesetzt wurde oder deren Infusion mit einer verringerten Dosis von 0,25 mg/kg/h fortgesetzt worden war (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen mindestens 24 Stunden in einer Einrichtung bleiben, die für ischämische Komplikationen ausgerüstet ist, und sind nach der primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie zu überwachen.

Brachytherapie

Eine Thrombusbildung unter PCI wurde während einer Brachytherapie mit Gammastrahlern und Bivalirudin beobachtet.

Bivalirudin Accord ist während einer Brachytherapie mit Betastrahlern mit Vorsicht anzuwenden.

Sonstiger Bestandteil

Bivalirudin Accord enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern einschließlich Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban durchgeführt. Die Ergebnisse weisen auf keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln hin.

Basierend auf dem Wissen über den Wirkmechanismus der kombinierten Anwendung von Antikoagulanzen (Heparin, Warfarin, Thrombolytika oder Thrombozytenaggregationshemmer) kann davon ausgegangen werden, dass diese Wirkstoffe die Blutungsgefahr erhöhen.

Bei der Kombination von Bivalirudin mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen sind die klinischen und biologischen Hämostaseparameter in jedem Fall regelmäßig zu kontrollieren.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Für die Anwendung von Bivalirudin in der Schwangerschaft liegen nur im begrenzten Umfang oder keine entsprechenden Daten vor. Die tierexperimentellen Untersuchungen sind in Bezug auf Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3).

Bivalirudin Accord darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, solange der klinische Zustand der Schwangeren die Behandlung mit Bivalirudin nicht erforderlich macht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bivalirudin in die menschliche Muttermilch übergeht. Bivalirudin Accord ist während der Stillzeit mit Vorsicht anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bivalirudin Accord hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

- Die häufigsten schwerwiegenden und tödlichen Nebenwirkungen sind starke Blutungen (Blutungen an der Zugangsstelle und an anderen Stellen, einschließlich intrakranielle Blutungen) und Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Schock. Koronararterienthrombose und Koronarstentthrombose mit Myokardinfarkt, ferner Katheterthrombose wurden selten berichtet. Fehler bei der Anwendung können zu einer tödlichen Thrombose führen.
- Bei Patienten, die Warfarin erhalten, wird die INR durch die Gabe von Bivalirudin erhöht.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen für Bivalirudin aus den HORIZONS-, ACUITY- und REPLACE-2-Studien und der Anwendungsbeobachtung sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse aufgeführt.

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

In allen klinischen Studien wurden Daten zu Blutungen getrennt von den Nebenwirkungen erhoben; diese sind in Tabelle 6 mit den für jede Studie benutzten Definitionen für Blutungen zusammengefasst.

Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die einer primären PCI unterzogen werden).

Thrombozyten, Blutungen und Gerinnung

In der HORIZONS-Studie kam es häufig zu schweren und leichten Blutungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Die Häufig-

keit schwerer und leichter Blutungen war bei den Patienten unter Bivalirudin signifikant geringer als bei den Patienten unter Heparin plus einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor. Die Häufigkeit schwerer Blutungen ist in Tabelle 6 gezeigt. Schwere Blutungen traten am häufigsten an der Einstichstelle der Schleuse auf. Das häufigste Ereignis war ein Hämatom mit einer Größe < 5 cm an der Einstichstelle.

In der HORIZONS-Studie wurde Thrombozytopenie bei 26 (1,6 %) der mit Bivalirudin behandelten Patienten und bei 67 (3,9 %) der Patienten unter Heparin plus einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor berichtet. Diese mit Bivalirudin behandelten Patienten erhielten alle gleichzeitig Acetylsalicylsäure, alle außer 1 erhielten Clopidogrel und 15 erhielten darüber hinaus auch einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor.

Die ACUITY-Studie (Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (iAP/NSTEMI))

Die folgenden Angaben basieren auf den Daten einer klinischen Studie bei 13819 Patienten mit AKS: 4612 waren randomisiert auf Bivalirudin allein, 4604 waren randomisiert auf Bivalirudin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor und 4603 waren randomisiert auf entweder unfraktioniertes Heparin oder Enoxaparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor. Sowohl in der Bivalirudin-Gruppe als auch in den mit Heparin behandelten Vergleichsgruppen kam es bei Frauen häufiger zu unerwünschten Ereignissen als bei männlichen oder jüngeren Patienten.

Bei etwa 23,3 % der Patienten trat unter Bivalirudin zumindest ein unerwünschtes Ereignis und bei 2,1 % eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auf. Die Nebenwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklassen in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen für Bivalirudin aus den HORIZONS-, ACUITY- und REPLACE-2-Studien und der Anwendungsbeobachtung

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Verringerter Hämoglobinwert	Thrombozytopenie Anämie	INR erhöht ^d	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und Schock, einschließlich Berichte mit tödlichem Ausgang		
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Intrakranielle Blutung	
Augenerkrankungen				Intraokulare Blutung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Ohrblutung	
Herzkrankungen				Myokardinfarkt, Herztamponade, perikardiale Blutung, Koronararterienthrombose, Angina pectoris. Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Schmerzen im Brustraum	
Gefäßerkrankungen	Leichte Blutungen an einer beliebigen Stelle	Schwere Blutungen an einer beliebigen Stelle, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang	Hämatom, Hypotonie	Koronarstentthrombose, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang ^c , Thrombose, einschließlich Berichten mit tödlichem Ausgang, Arteriovenöse Fistel, Katheterthrombose, Gefäßpseudoaneurysma	Kompartmentsyndrom ^{a,b}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Epistaxis, Hämoptyse, pharyngeale Blutung	Lungenblutung, Dyspnoe ^a	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Gastrointestinale Blutung (einschließlich Hämatemesis, Meläna, ösophageale Blutung, anale Blutung), retroperitoneale Blutung, Zahnfleischbluten, Übelkeit	Peritoneale Blutung, retroperitoneales Hämatom, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ekchymose		Hautausschlag, Urtikaria	
Skelettmuskel- und Bindegewebskrankungen				Rückenschmerzen, Leistenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Blutung an der Zugangsstelle, Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle ≥5 cm, Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle <5 cm		Reaktionen an der Injektionsstelle (Beschwerden an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Punktionsstelle)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Reperusionsverletzung (kein oder langsamer Rückfluss), Prellung	

a. UAWs, die in der Anwendungsbeobachtung identifiziert wurden.

b. Kompartmentsyndrom wurde als Komplikation eines Unterarmhämatoms nach Gabe von Bivalirudin über den radialen Zugangsweg in der Anwendungsbeobachtung berichtet.

c. Weitere Einzelheiten zur Stentthrombose finden sich in Abschnitt 4.8: Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die einer primären PCI unterzogen werden). Anweisungen zur Überwachung von akuter Stentthrombose siehe Abschnitt 4.4.

d. Abschnitt 4.4 beschreibt Vorsichtsmaßnahmen zur INR-Überwachung bei gleichzeitiger Verabreichung von Bivalirudin und Warfarin.

Thrombozyten, Blutungen und Gerinnung

Für die ACUITY-Studie wurden Daten zu Blutungen getrennt von den Nebenwirkungen erhoben.

Eine schwere Blutung wurde definiert als eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle, retroperitoneale, intraokuläre Blutung oder Blutung im Punktionsbereich, die eine radiologische oder chirurgische Intervention erforderte, Hämatom mit Durchmesser ≥ 5 cm an der Punktionsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 4 g/dl ohne offensichtliche Blutungsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 3 g/dl mit bekannter Blutungsstelle, Reoperation aufgrund einer Blutung, Anwendung von Blutprodukten zur Transfusion. Als leichte Blutungen wurde jedes beobachtete Blutungsereignis definiert, das nicht die Kriterien für eine schwere Blutung erfüllte. Leichte Blutungen traten sehr häufig ($\geq 1/10$), schwere Blutungen häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) auf.

Die Raten schwerer Blutungen sind in Tabelle 6 für das Intention-to-treat-Kollektiv und in Tabelle 7 für das Per-Protokoll-Kollektiv (Patienten, die Clopidogrel und Acetylsalicylsäure erhalten) gezeigt. Sowohl leichte als auch schwere Blutungen traten unter Bivalirudin alleine signifikant seltener auf als in den Gruppen mit Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor und Bivalirudin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor. Ähnliche Reduktionen von Blutungen wurden bei Patienten festgestellt, die von Heparin-basierten Therapien auf Bivalirudin umgestellt wurden (N = 2078).

Zu starken Blutungen kam es am häufigsten im Punktionsbereich der arteriellen Schleuse. Weitere, weniger häufig beobachtete Blutungslokalisationen, die bei mehr als 0,1 % (gelegentlich) auftraten, waren „sonstige“ Punktionsstellen, retroperitoneal, gastrointestinal, Ohr, Nase oder Hals.

Thrombozytopenie wurde bei 10 mit Bivalirudin behandelten Patienten in der ACUITY-Studie beschrieben (0,1 %). Die Mehrzahl dieser Patienten erhielten gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und 6 dieser 10 Patienten erhielten außerdem auch einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor. Mortalität wurde bei diesen Patienten nicht beobachtet.

Die REPLACE-2-Studie (Patienten, die sich einer PCI unterziehen)

Die folgenden Angaben basieren auf den Daten einer klinischen Studie mit Bivalirudin bei 6000 Patienten, die sich einer PCI unterzogen. Die Hälfte dieser Patienten wurde mit Bivalirudin behandelt (REPLACE-2). Sowohl in der Bivalirudin-Gruppe als auch in den mit Heparin behandelten Vergleichsgruppen kam es bei Frauen sowie bei Patienten über 65 Jahren häufiger zu unerwünschten Ereignissen als bei männlichen oder jüngeren Patienten.

Bei etwa 30 % der Patienten trat unter Bivalirudin zumindest ein unerwünschtes Ereignis und bei 3 % eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auf. Die Nebenwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklassen in Tabelle 1 aufgeführt.

Thrombozyten, Blutungen und Gerinnung

Für die REPLACE-2 -Studie wurden Daten zu Blutungen getrennt von den unerwünschten Ereignissen erhoben. Die Raten schwerer Blutungen für das Intent-to-treat-Kollektiv sind in Tabelle 6 gezeigt.

Als schwere Blutungen galten laut Definition die folgenden Ereignisse: intrakranielle Hämorrhagie, retroperitoneale Hämorrhagie, Blutverlust, der eine Transfusion von mindestens zwei Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat erforderlich machte oder Blutungen, die einen Abfall der Hämoglobinwerte von mindestens 3 g/dl zur Folge hatten oder ein Rückgang der Hämoglobinwerte um mehr als 4 g/dl (bzw. 12 % des Hämatokrits) ohne Identifizierung der Blutungsstelle. Als leichte Hämorrhagien wurde jedes beobachtete Blutungsereignis definiert, das nicht die Kriterien für eine schwere Blutung erfüllte. Leichte Blutungen traten sehr häufig ($\geq 1/10$), schwere Blutungen häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) auf.

Sowohl leichte als auch schwere Blutungen traten unter Bivalirudin signifikant weniger häufig auf als in der Vergleichsgruppe unter Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor. Schwere Blutungen traten am häufigsten an der Einstichstelle der Schleuse auf. Weitere, weniger häufig beobachtete Blutungslokalisationen, die bei mehr als 0,1 % (gelegentlich) auftraten, waren „sonstige“ Punktionsstellen, retroperitoneal, gastrointestinal, Ohr, Nase oder Hals.

In REPLACE-2 trat bei 20 der mit Bivalirudin behandelten Patienten eine Thrombozytopenie auf (0,7 %). Die Mehrzahl dieser Patienten erhielten gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und 10 der 20 Patienten erhielten außerdem auch einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor. Mortalität wurde bei diesen Patienten nicht beobachtet.

*Akute kardiale Ereignisse*Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen)

Die folgenden Angaben basieren auf einer klinischen Studie mit Bivalirudin an Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterzogen; 1800 Patienten wurden nur auf Bivalirudin randomisiert und 1802 wurden auf Heparin plus einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor randomisiert. In der mit Heparin plus einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor behandelten Gruppe wurden häufiger schwere Nebenwirkungen berichtet als in der mit Bivalirudin behandelten Gruppe.

Insgesamt trat bei 55,1 % der Patienten unter Bivalirudin mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei 8,7 % eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ein. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklasse in Tabelle 1 aufgeführt. Die Häufigkeit von Stentthrombose innerhalb der ersten 24 Stunden betrug 1,5 % bei Patienten unter Bivalirudin und 0,3 % bei Patienten unter UFH plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor ($p=0,0002$). In jeder Studiengruppe trat jeweils ein Todesfall nach akuter Stentthrombose auf. Die Häufigkeit von Stentthrombose zwischen 24 Stunden und 30 Tagen betrug 1,2 % bei Patienten in der Bivalirudin-Gruppe und 1,9 % bei Patienten in der UFH plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe ($p=0,1553$). Insgesamt traten 17 Todesfälle nach subakuten Stentthrombosen auf, 3 in der Bivalirudin-Gruppe und 14 in der mit UFH plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor behandelten Gruppe. Im Hinblick auf die Stentthromboseraten nach 30 Tagen ($p=0,3257$) und 1 Jahr ($p=0,7754$) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee-3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung mit bis zum 10-fachen der empfohlenen Dosis wurden in klinischen Prüfungen berichtet. Bolus-Einzeldosen von Bivalirudin von bis zu 7,5 mg/kg wurden ebenfalls berichtet. Bei einigen berichteten Fällen von Überdosierung wurden Blutungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist die Behandlung mit Bivalirudin sofort abzubrechen und der Patient engmaschig auf Anzeichen einer Blutung zu überwachen.

Im Falle einer schweren Blutung ist die Behandlung mit Bivalirudin sofort abzubrechen. Ein Antidot für Bivalirudin ist nicht bekannt, jedoch ist Bivalirudin hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Direkte Thrombininhibitoren, ATC-Code: B01AE06.

Wirkmechanismus

Bivalirudin Accord enthält Bivalirudin, einen direkten und spezifischen Thrombininhibitor, der sowohl am katalytischen Zentrum als auch an der Anionenbindungsregion von Thrombin bindet, unabhängig davon, ob Thrombin in der flüssigen Phase oder an Gerinnsel gebunden vorliegt.

Thrombin spielt bei der Entwicklung einer Thrombose eine zentrale Rolle. Es spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere auf und aktiviert Faktor XIII zu Faktor XIIIa. Hierdurch kann lösliches Fibrin durch eine kovalente Bindung quervernetzt werden und so den Thrombus stabilisieren. Darüber hinaus aktiviert Thrombin die Faktoren V und VIII, wodurch die Produktion von Thrombin weiter stimuliert wird. Thrombin aktiviert zusätzlich Thrombozyten und bewirkt ihre Aggregation und die Freisetzung von Substanzen, die in thrombozytären Granula gespeichert sind. Bivalirudin hemmt jede dieser Thrombinwirkungen.

Die Bindung von Bivalirudin an Thrombin, und damit dessen Wirkung, ist reversibel, weil Thrombin seinerseits die Bindung von Bivalirudin-Arg₃-Pro₄ langsam aufspaltet, wodurch sich die Funktion des aktiven Zentrums von Thrombin regeneriert. Bivalirudin fungiert also anfänglich als vollständig nicht-kompetitiver Thrombininhibitor, geht jedoch im Laufe der Zeit in einen kompetitiven Inhibitor über. Hierdurch können die zu Beginn gehemmten Thrombinmoleküle mit anderen Gerinnungsfaktoren interagieren und falls erforderlich koagulieren.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Bivalirudin sowohl lösliches (freies) als auch gerinnselgebundenes Thrombin hemmt. Bivalirudin bleibt wirksam und wird durch Arzneimittel, die zu einer Thrombozyten-Freisetzungsfunktion führen, nicht neutralisiert.

In-vitro-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Bivalirudin die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Thrombinzeit (TT) und die Prothrombinzeit (PT) des normalen Humanplasmas konzentrationsabhängig verlängert. Darüber hinaus induzierte Bivalirudin keine Thrombozyten-Aggregationsreaktion gegen Serum von Patienten, bei denen es in der Vergangenheit zu heparin-induzierter Thrombozytopenie/heparin-induziertem Thrombose-Syndrom (HIT/HITTS) gekommen war.

Bei gesunden Probanden und bei Patienten zeigt Bivalirudin eine dosis- und konzentrationsabhängige anti-

koagulatorische Wirkung, die durch die Verlängerung von ACT, aPTT, PT, INR und TT belegt wird. Eine intravenöse Anwendung von Bivalirudin führt innerhalb von Minuten zu einer messbaren Antikoagulation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Bivalirudin lassen sich mit Hilfe von Gerinnungsparametern wie der ACT beurteilen. Der ACT-Wert korreliert positiv mit der Dosis und Plasmakonzentration des verabreichten Bivalirudins. Daten von 366 Patienten weisen darauf hin, dass die ACT durch eine Begleitbehandlung mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor nicht beeinträchtigt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien führte Bivalirudin nachweislich zu einer adäquaten Antikoagulation während der PCI.

Die HORIZONS-Studie (Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen)

Bei der HORIZONS-Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Einfachblindstudie mit zwei Gruppen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bivalirudin bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI mit Implantation entweder eines Stents mit langsamer Freisetzung von Paclitaxel (TAXUS™) oder eines ansonsten identischen unbeschichteten blanken Metallstents (Express2™) unterzogen. Insgesamt wurden 3602 Patienten entweder auf Bivalirudin (1800 Patienten) oder auf unfraktioniertes Heparin plus einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor (1802 Patienten) randomisiert. Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, wobei zweimal so viele Patienten (ca. 64 %) eine Loading-Dosis Clopidogrel von 600 mg als eine Loading-Dosis Clopidogrel von 300 mg erhielten. Ungefähr 66 % der Patienten wurden mit unfraktioniertem Heparin vorbehandelt.

Die Bivalirudin-Dosis in HORIZONS war dieselbe wie in der REPLACE-2 Studie (0,75 mg/kg Bolus gefolgt von einer Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde). Insgesamt wurden 92,9 % der behandelten Patienten einer primären PCI als primäre Behandlungsstrategie unterzogen.

Die Auswertung und die Ergebnisse für die HORIZONS-Studie nach 30 Tagen sind für das Gesamtkollektiv (ITT) in Tabelle 2 gezeigt. Die Ergebnisse nach 1 Jahr entsprechen den Ergebnissen nach 30 Tagen.

Die Definitionen für Blutungen und die Resultate der HORIZONS-Studie sind in Tabelle 2 gezeigt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 8.

ACUITY-Studie (Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (IAP/NSTEMI))

Die ACUITY-Studie war eine prospektive, randomisierte Open-Label-Studie von Bivalirudin mit oder ohne GP-IIb/IIIa-Inhibitor (Arm B bzw. C) versus unfraktioniertes Heparin oder Enoxaparin mit GP-IIb/IIIa-Inhibitor (Arm A) bei 13819 Patienten mit AKS mit hohem Risiko.

In den Armen B und C der ACUITY-Studie war die empfohlene Dosis von Bivalirudin ein initialer intravenöser Bolus von 0,1 mg/kg nach Randomisierung, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 0,25 mg/kg/h – je nach den klinischen Erfordernissen – während der Angiographie.

Falls bei den Patienten nachfolgend eine PCI durchgeführt wurde, sollte ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin gegeben und die intravenöse Infusionsrate für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden.

Im Arm A der ACUITY-Studie wurde unfraktioniertes Heparin oder Enoxaparin gemäß den relevanten Richtlinien für die Behandlung von akutem Koronarsyndrom (AKS) in Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (IAP/NSTEMI) verabreicht. Patienten in Arm A und B wurden auch randomisiert und erhielten entweder einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor entweder vor Beginn der Angiographie (zum Zeitpunkt der Randomisierung) oder bei der PCI. Insgesamt erhielten 356 (7,7 %) Patienten aus Arm C auch einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor.

In der ACUITY-Studie waren die Charakteristika von Hochrisikopatienten, die eine Angiographie innerhalb von 72 Stunden erforderten, gleichmäßig über die 3 Behandlungsarme verteilt. Ungefähr 77 % der Patienten hatten eine wiederkehrende Ischämie, ca. 70 % hatten dynamische EKG-Veränderungen oder erhöhte kardiale Biomarker, ca. 28 % hatten Diabetes und ungefähr 99 % aller Patienten unterzogen sich innerhalb von 72 Stunden einer Angiographie.

Nach der angiographischen Untersuchung wurden die Patienten entweder medikamentös behandelt (33 %), oder einer PCI (56 %) oder einer CABG (11 %) unterzogen. Zusätzliche aggregationshemmende Therapien, die in der Studie verwendet wurden, schlossen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ein.

Die primäre Analyse und die Ergebnisse aus der ACUITY-Studie für den 30-Tage- und den 1-Jahresendpunkt für die Gesamtpopulation (ITT) und für die Patienten, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll (vor der Angiographie bzw. vor der PCI) erhielten, werden in Tabelle 3 und 4 dargestellt.

Siehe Tabellen 3 und 4 auf Seite 8.

Die Häufigkeit von Blutungen sowohl nach der ACUITY- als auch der TIMI-Skala bis zu Tag 30 für das Intent-to-treat-Kollektiv ist in Tabelle 6 gezeigt. Die Häufigkeit von Blutungen sowohl nach der ACUITY- als auch der TIMI-Skala bis zu Tag 30 für das Per-Protokoll-Kollektiv ist in Tabelle 7 gezeigt. Der Vorteil von Bivalirudin gegenüber UFH/Enoxaparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor im Hinblick auf Blutungsereignisse wurde nur in der Gruppe unter Bivalirudin-Monotherapie beobachtet.

Die REPLACE-2-Studie (Patienten, die sich einer PCI unterziehen)

Die 30-Tage-Ergebnisse, basierend auf Vierfach- und Dreifach-Endpunkten einer randomisierten Doppelblind-Studie mit über 6000 Patienten, die sich einer PCI unterzogen (REPLACE-2), sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Definitionen für Blutungen und die Resultate aus der REPLACE-2-Studie sind in Tabelle 6 gezeigt.

Siehe Tabellen 5, 6 und 7 auf Seite 9.

Definitionen für Blutungen

Schwere REPLACE-2-Blutungen waren definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung, Blutverlust mit anschließender Transfusion von mindestens zwei Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonserven oder Blutung mit resultierender Verminderung des Hämoglobinspiegels um mehr als 3 g/dl oder Verminderung des Hämoglobinspiegels um mehr als 4 g/dl (oder 12 % des Hämatokrits) ohne bekannte Blutungsstelle. Eine **schwere ACUITY Blutung** war definiert als eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle, retroperitoneale, intraokuläre Blutung oder Blutung im Punktionsbereich, die eine radiologische oder chirurgische Intervention erforderte, Hämatom mit Durchmesser ≥ 5 cm an der Punktionsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 4 g/dl ohne offensichtliche Blutungsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von ≥ 3 g/dl mit bekannter Blutungsstelle, Reoperation aufgrund einer Blutung, Anwendung von Blutprodukten zur Transfusion. **In der HORIZONS-Studie wurden schwere Blutungen** ebenfalls mit der ACUITY-Skala definiert. **Eine TIMI schwere Blutung** wurde definiert als intrakranielle Blutung oder als Abfall des Hämoglobinspiegels von ≥ 5 g/dl.

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) und heparininduzierte Thrombozytopenie-Thrombose Syndrome (HIT/HITTS)

Klinische Studien mit einer kleinen Anzahl an Patienten lieferten begrenzte Informationen über die Anwendung von Bivalirudin bei Patienten mit HIT/HITTS.

Kinder und Jugendliche

In der klinischen Studie TMC-BIV-07-01 stimmte das gemäß ACT gemessene pharmakodynamische Ansprechen mit dem in Erwachsenenstudien überein. Der ACT-Wert stieg bei allen Patienten – von Neugeborenen bis hin zu älteren Kindern und Erwachsenen – mit steigenden Bivalirudinkonzentrationen an. Die Daten zum ACT-Wert im Vergleich zur Konzentration legen bei Erwachsenen im Vergleich zu älteren Kindern (6 bis <16 Jahre) und jüngeren Kindern (2 bis <6 Jahre) bzw. bei älteren Kindern im Vergleich zu Kleinkindern (31 Tage bis <24 Monate) und Neugeborenen (Geburt bis 30 Tage) einen Trend zu einer niedrigeren Konzentrationsreaktionskurve nahe. Pharmakodynamische Modelle wiesen darauf hin, dass diese Wirkung auf einen höheren ACT-Wert bei Baseline bei Neugeborenen und Kleinkindern als bei älteren Kindern zurückzuführen ist. Die maximalen ACT-Werte verlaufen in allen Gruppen (Erwachsenen- und alle Kindergruppen) jedoch konvergent auf einem ähnlichen Niveau in der Nähe eines ACT-Werts von 400 Sekunden. Der klinische Nutzen von ACT bei Neugeborenen und Kindern sollte in Anbetracht ihres hämatologischen Entwicklungsstadiums mit Vorsicht betrachtet werden.

In der Studie wurden thrombotische Ereignisse (9/110, 8,2 %) und schwere Blutungen (2/110, 1,8 %) beobachtet. Weitere häufig gemeldete unerwünschte Ereignisse waren ein verminderter Fußpuls, Blutungen an der Katheterstelle, ein abnormer Puls und Übelkeit (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % bzw. 5,5 %). Bei fünf Patienten fiel die Zahl der Blutplättchen post-Baseline auf einen Tiefpunkt von <150.000 Zellen/ mm^3 herab, was einer Abnahme der Zahl der Blutplättchen von ≥ 50 % gegenüber der Baseline entsprach. Alle fünf Ereignisse gingen einher mit zusätzlichen kardialen Antikoagulationstherapien mit Heparin (n=3) oder Infektionen (n=2). Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse der Population wie auch ein Bewertungsmodell der Exposition und unerwünschter Ereignisse auf der Grundlage der Daten dieser Studie kamen zu dem Schluss, dass die Anwendung der Erwachsenenendosis, mit Plasmaspiegeln ähnlich denen bei Erwachsenen, bei pädiatrischen Patienten mit einer niedrigeren Zahl thrombotischer Ereignisse ohne Auswirkung auf Blutungsereignisse verbunden war (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin wurden bei Patienten evaluiert, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen sowie bei Patienten mit AKS. Man stellte fest, dass diese Eigenschaften linear sind.

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Bivalirudin bei intravenöser Anwendung ist vollständig und unmittelbar. Die mittlere Steady-state-Konzentration von Bivalirudin liegt nach konstanter intravenöser Infusion von 2,5 mg/kg/h bei 12,4 $\mu\text{g/ml}$.

Verteilung

Bivalirudin verteilt sich rasch zwischen Plasma und extrazellulärer Flüssigkeit. Das Steady-state-Verteilungsvolumen beträgt 0,1 l/kg. Bivalirudin bindet weder an Plasmaproteine (ausgenommen Thrombin) noch an rote Blutkörperchen.

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Bivalirudin als Peptid einen Katabolismus in seine Aminosäurebestandteile mit anschließender Wiederverwertung der Aminosäuren im Körper-Pool durchläuft. Bivalirudin wird mit Hilfe von Proteasen, u.a. Thrombin, verstoffwechselt. Der primäre Metabolit, der aus der Spaltung der Arg₃-Pro₄-Bindung der N-terminalen Sequenz durch Thrombin resultiert, ist aufgrund des Verlusts seiner Affinität zum katalytischen Zentrum von Thrombin nicht wirksam. Etwa 20 % von Bivalirudin werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Der Konzentrations-Zeit-Verlauf nach intravenöser Anwendung lässt sich anschaulich durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben. Die Elimination erfolgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einem Prozess erster Ordnung mit einer terminalen Halbwertszeit von 25 ± 12 Minuten. Hieraus resultiert eine Clearance von $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Leberinsuffizienz

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin sind bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Es werden allerdings keine Veränderungen erwartet, da Bivalirudin nicht durch Leberenzyme wie die Cytochrom-P-450-Isoenzyme verstoffwechselt wird.

Niereninsuffizienz

Die systemische Clearance von Bivalirudin nimmt mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ab. Die Bivalirudin-Clearance ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz ist die Clearance um ca. 20 %, bei dialysepflichtigen Patienten um 80 % verringert (Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9.

Tabelle 2: Ergebnisse der HORIZONS-Studie nach 30 Tagen (Intent-to-treat-Kollektiv)

Endpunkt	Bivalirudin (%)	Unfraktioniertes Heparin + GP-IIb/IIIa inhibitor (%)	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert*
	N = 1.800	N = 1.802		
Zusammengesetzter Endpunkt nach 30 Tagen				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Schwere Blutungen ²	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	<0,0001
Ischämische Komponenten				
Tod jedweder Ursache	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Reinfarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
Schlaganfall	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

* Überlegenheits-p-Wert.

¹ Schwere unerwünschte kardiale/ischämische Ereignisse (MACE) waren definiert als Auftreten eines der folgenden: Tod, Reinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes.² Schwere Blutungen waren nach der ACUITY-Blutungsskala definiert.

Tabelle 3: ACUITY-Studie: 30-Tage- und 1-Jahr-Risiko-Differenz für den kombinierten ischämischen Endpunkt und seine Komponenten für die Gesamtpopulation (ITT)

	Gesamtpopulation (ITT)				
	Arm A UFH/Enox+ GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N=4.603) %	Arm B Bivalirudin+ GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N=4.604) %	B – A Risokodiff. (95 % KI)	Arm C Bivalirudin allein (N=4.612) %	C – A Risokodiff. (95 % KI)
30 Tage					
Kombinierte Ischämie	7,3	7,7	0,48 (-0,60; 1,55)	7,8	0,55 (-0,53; 1,63)
Tod	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 (-0,84; 0,93)	5,4	0,45 (-0,46; 1,35)
Ungeplante Revaskularisation	2,3	2,7	0,39 (-0,24; 1,03)	2,4	0,10 (-0,51; 0,72)
1 Jahr					
Kombinierte Ischämie	15,3	15,9	0,65 (-0,83; 2,13)	16,0	0,71 (-0,77; 2,19)
Tod	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)
Ungeplante Revaskularisation	8,1	8,8	0,78 (-0,36; 1,92)	8,4	0,37 (-0,75; 1,50)

Tabelle 4: ACUITY-Studie: 30-Tage- und 1-Jahr-Risiko-Differenz für den kombinierten ischämischen Endpunkt und seine Komponenten für Patienten, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll erhielten*

	Patienten, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll erhielten*				
	Arm A UFH/Enox + GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N=2.842) %	Arm B Bivalirudin + GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N=2.924) %	B – A Risokodiff. (95 % KI)	Arm C Bivalirudin allein (N=2.911) %	C – A Risokodiff. (95 % KI)
30 Tage					
Kombinierte Ischämie	7,4	7,4	0,03 (-1,32; 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68; 0,99)
Tod	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)
Ungeplante Revaskularisation	2,6	2,8	0,23 (-0,61; 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20; 0,39)
1 Jahr					
Kombinierte Ischämie	16,1	16,8	0,68 (-1,24; 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24; 1,54)
Tod	3,7	3,9	0,20 (-0,78; 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31; 0,59)
MI	6,7	7,3	0,60 (-0,71; 1,91)	6,8	0,19 (-1,11; 1,48)
Ungeplante Revaskularisation	9,4	10,0	0,59 (-0,94; 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02; 0,96)

* Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

Tabelle 5: Ergebnisse der REPLACE-2-Studie: 30-Tages-Endpunkte („Intention-to-treat“- und Per-Protokoll-Population)

Endpunkt	Intention-to-treat		Per-Protokoll	
	Bivalirudin (N=2.994) %	Heparin + GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N=3.008) %	Bivalirudin (N=2.902) %	Heparin + GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N=2.882) %
Vierfach-Endpunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Dreifach-Endpunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponenten:				
Tod	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Schwere Blutung** (basierend auf nicht-TIMI-Kriterien - siehe Abschnitt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Dringende Revaskularisation	1,2	1,4	1,2	1,3

* ohne die Komponente schwere Blutung.

** p<0,001

Tabelle 6: Rate schwerer Blutungen in klinischen Studien mit Bivalirudin, Endpunkte bis zu Tag 30 für die Intention-to-treat-Kollektive

	Bivalirudin (%)			Bivalirudin + GP-IIb/IIIa- Inhibitor (%)	UFH/Enox ¹ + GP-IIb/IIIa-Inhibitor (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS	ACUITY	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2.994	N = 4.612	N = 1.800	N = 4.604	N = 3.008	N = 4.603	N = 1.802
Schwere Blutung gemäß Definition im Protokoll	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
TIMI Schwere (Nicht-CABG) Blutung	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹ Enoxaparin wurde nur in ACUITY als Vergleichspräparat verwendet.

Tabelle 7: ACUITY-Studie: Blutungen bis zu Tag 30 für die Patientenpopulation, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll erhielt*

	UFH/Enox + GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N= 2.842) %	Bivalirudin + GP-IIb/IIIa-Inhibitor (N=2.924) %	Nur Bivalirudin (N=2.911) %
ACUITY-Skala schwere Blutung	5,9	5,4	3,1
TIMI-Skala schwere Blutung	1,9	1,9	0,8

* Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter von Bivalirudin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.

Nierenfunktion (GFR)	Clearance (ml/min/kg)	Halbwertszeit (Minuten)
Normale Nierenfunktion (≥90 ml/min)	3,4	25
Leichte Niereninsuffizienz (60-89 ml/min)	3,4	22
Mittelschwere Niereninsuffizienz (30-59 ml/min)	2,7	34
Schwere Niereninsuffizienz (10-29 ml/min)	2,8	57
Dialysepflichtige Patienten (Dialysepause)	1,0	3,5 Stunden

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde im Rahmen von Untersuchungen zur renalen Pharmakokinetik untersucht. Eine Dosisanpassung in dieser Altersgruppe sollte auf Basis der Nierenfunktion vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2.).

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin zeigen keine geschlechtsspezifischen Wirkungen.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit 110 pädiatrischen Teilnehmern (Neugeborene bis Kinder <16 Jahren), die sich perkutanen intravaskulären Eingriffen unterzogen, wurden die Sicherheit und das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil von Bivalirudin evaluiert [TMC-BIV-07-01]. Untersucht wurde die zugelassene gewichtsbasierte intravenöse Bolusgabe von 0,75 mg/kg für Erwachsene, gefolgt von einer Infusion von 1,75 mg/kg/Stunde. Die pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse ergab ein mit Erwachsenen vergleichbares Ansprechen, wobei aber die gewichtsnormalisierte Clearance (ml/min/kg) von Bivalirudin bei Neugeborenen höher als bei älteren Kindern war und mit zunehmendem Alter abnahm.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Toxizität bei Tieren bei wiederholter oder kontinuierlicher Exposition (1 Tag bis 4 Wochen bei einer Exposition bis zum 10-fachen der klinischen Steady-state-Plasmakonzentration) beschränkte sich auf überschießende pharmakologische Wirkungen. Ein Vergleich der Studien mit einmaliger und wiederholter Anwendung ergab, dass eine Toxizität hauptsächlich im Zusammenhang mit der Expositionsdauer stand. Alle primären und sekundären Nebenwirkungen infolge einer überschießenden pharmakologischen Wirkung waren reversibel. Nebenwirkungen infolge einer längerfristigen physiologischen Belastung als Reaktion auf eine nicht-homöostatische Koagulation wurden nach kurzfristiger Exposition vergleichbar derjenigen bei der klinischen Anwendung, selbst bei sehr viel höherer Dosierung, nicht beobachtet.

Bivalirudin ist zur kurzzeitigen Anwendung vorgesehen. Daher liegen keine Langzeitdaten über das kanzerogene Potenzial von Bivalirudin vor. In Standardtests auf solche Wirkungen zeigte Bivalirudin kein mutagenes oder klastogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur)
Natriumhydroxid-Lösung (4,0 - 8,9%)

6.2 Inkompatibilitäten

Die folgenden Arzneimittel dürfen nicht über denselben intravenösen Zugang wie Bivalirudin angewendet werden, da dies zu einer Trübung, Mikropartikelbildung oder starken Präzipitation führt: Alteplase, Amiodaron HCl, Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid (HCl), Diazepam, Prochlorperazinedisilat, Reteplase, Streptokinase und Vancomycin HCl.

Die folgenden sechs Arzneimittel weisen dosiskonzentrationsabhängige Inkompatibilitäten mit Bivalirudin auf. Tabelle 9 zeigt eine Zusammenfassung kompatibler und inkompatibler Konzentrationen dieser Verbindungen. Die folgenden Arzneimittel sind mit Bivalirudin bei höheren Konzentrationen inkompatibel: Dobutaminhydrochlorid, Famotidin, Haloperidollactat, Labetalolhydrochlorid, Lorazepam und Promethazinhydrochlorid.

Siehe Tabelle 9.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen. Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Nicht einfrieren. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise bei Öffnung/Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Wenn die Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank aufbewahren. Nicht

einfrieren. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise bei Öffnung/Zubereitung/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Wenn die Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bivalirudin Accord ist ein gefriergetrocknetes Pulver in Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Typ-1-Glas zu 10 ml, die mit einem Chlorobutylkautschukstopfen verschlossen und einer Aluminiumbrödelverschluss mit Schnapdeckel aus Kunststoff versiegelt sind.

Bivalirudin Accord ist in Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**Hinweise für die Zubereitung**

Die Zubereitung und die Anwendung von Bivalirudin Accord sind unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.

5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine Durchstechflasche Bivalirudin Accord geben und leicht schwenken, bis sich alles vollständig aufgelöst hat und die Lösung klar ist. Die Rekonstitution kann 3 bis 4 Minuten in Anspruch nehmen.

5 ml aus der Durchstechflasche entnehmen und mit 5 % Glucose-Lösung zur Injektion oder mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (9mg/ml) zur Injektion in einem Gesamtvolumen von

Tabelle 9: Arzneimittel mit dosiskonzentrationsabhängigen Inkompatibilitäten mit Bivalirudin.

Arzneimittel mit Dosiskonzentrationsabhängigen Inkompatibilitäten	Kompatible Konzentrationen	Inkompatible Konzentrationen
Dobutamin-HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidin	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidollactat	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol-HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Promethazin-HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

accord**Bivalirudin Accord 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung**

50 ml weiterverdünnen, um eine Endkonzentration von 5 mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbungen zu kontrollieren. Lösungen, die Partikel enthalten oder Verfärbungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Die rekonstituiert/verdünnte Lösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

94238.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig