

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OBİVADİN 250 mg IV Enjeksiyon/İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bivalirudin 250,00 mg

Sulandırmadan sonra 1 ml 50 mg bivalirudin içerir.

Seyreltmeden sonra 1 ml 5 mg bivalirudin içerir.

Yardımcı Maddeler:

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozu içeren her bir OBİVADİN 250 mg'lık flakon, uygun pH'ı sağlamak için sodyum hidroksit ve 50 mg mannitol 50C içermektedir.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozu.

Nem çekici özellikte liyofilize beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

OBİVADİN, primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ST-segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMİ) hastaları da dahil, PKG uygulanan erişkin hastalarda antikoagülan olarak endikedir.

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

OBİVADİN, asetilsalisilik asit ve klopidoğrel ile birlikte uygulanmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

Primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMİ) hastalar da dahil, PKG uygulanan erişkin hastalar:

PKG hastaları için önerilen OBİVADİN 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 (STEMİ) 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 (bakınız bölüm 4.4).

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

Kararsız anjina / ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (UA/NSTEMI) hastaları:

Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda önerilen OBİVADİN 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 kullanmaksızın yapılan koroner arter baypas greft (CABG) 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 arter baypas greft (CABG) 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 uygulamasından emin olmak için, tamamen çözünmüş, 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 itme (push) 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 edilir. ardışık infüzyonu olmadan Bivalirudin bolus dozun güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir ve kısa PKG prosedürü planlanıyorsa bile, tavsiye edilmemektedir.

Aktif pıhtılaşma süresindeki (ACT) artış hastanın bivalirudin aldığı bir işarettir.

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

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

Eğer yetersiz ACT artışı gözlenirse ilaç uygulama hatası düşünülmelidir, örneğin OBİVADİN'in iyi karıştırılmaması veya intravenöz donanım hataları.

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

Diğer antikoagulan tedavilerle birlikte kullanımı

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

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

OBİVADİN 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:

OBİVADİN intravenöz (IV) yoldan kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

OBİVADİN ilk olarak bir 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 hacime seyreltilmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Böbrek yetmezliği:

OBİVADİN şiddetli böbrek yetmezliği olan (GFR<30 ml/dak) ve aynı zamanda diyalize bağımlı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, AKS dozu (0,1 mg/kg bolus/0,25 mg/kg/saat infüzyon) ayarlanmamalıdır.

PKG uygulanacak (AKS için bivalirudin ile tedavi edilmiş olsun ya da olmasın) orta derece böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR 30-59 ml/dak) 1,4 mg/kg/saat'lik daha düşük bir infüzyon almalıdırlar. Bolus doz PKG ve AKS altında tanımlanan pozolojiden farklı olmamalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda PKG sırasında klinik kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir, bu hastalarda bivalirudin klirensi düşmektedir (bkz. bölüm 5.2).

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

Eğer yetersiz ACT artışı gözlenirse ilaç uygulama hatası düşünülmelidir, örneğin OBİVADİN'in iyi karıştırılmaması veya intravenöz donanım hataları.

Hepatik bozukluk:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlıların, yaşa bağlı olarak böbrek fonksiyonu azalması sebebiyle yüksek kanama riski konusundaki farkındalıkları artırılmalıdır. Bu yaş grubundaki doz ayarlamaları böbrek fonksiyonlarına göre yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

OBİVADİN 18 yaş altı popülasyonda belirgin kullanım endikasyonu yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- OBİVADİN'in içerisinde yer alan bivalirudin veya diğer bileşenlerden herhangi birine (liste için bölüm 6'ya bakınız) veya hirudinlere karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Hemostazis bozuklukları ve/veya geri dönüşümsüz koagülasyon bozuklukları sebebiyle aktif kanaması veya yüksek kanama riski
- Şiddetli kontrolsüz hipertansiyon
- Subakut bakteriyel endokardit
- Şiddetli böbrek problemleri olan (GFR<30 ml/dk.) ve diyalize bağlı hastalar

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

OBİVADİN, kas içi kullanıma yönelik değildir. Kas içine uygulanmamalıdır.

Hemoraji

Bivalirudin özellikle diğer herhangi bir antikoagülan ile birlikte uygulandığında ise, hastalar, kanama belirtileri ve semptomları açısından dikkatle gözlemlenmelidir (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.

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

Bivalirudinun önerilen dozlarda uzun süreli infüzyonu ile kanama riskinde herhangi bir artış ilişkisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.2).

Trombosit inhibitörü veya antikoagülanlar ile birlikte kullanımı:

Antikoagülan ilaçlar ile birlikte kullanımının kanama riskini yükseltmesi beklenir (bkz. bölüm 4.5). Bivalirudin bir trombosit inhibitörü veya antikoagülan ilaç ile birlikte kullanıldığında, hemostaz için klinik ve biyolojik parametreler rutin olarak izlenmelidir.

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

Aşırı duyarlılık

Klinik deneylerde, alerjik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren ($\geq 1/1.000$ 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 ($\leq 1/10.000$) raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8).

Tedaviye bağlı pozitif bivalirudin antikorlarının ortaya çıkması nadirdir ve klinik açıdan alerjik veya anafilaktik reaksiyonların varlığına ilişkin kanıt ile ilişkilendirilmemiştir. Lepirudin antikorları geliştiren önceden lepirudin ile tedavi edilmiş hastalarda önlem alınmalıdır.

Akut stent trombozu

Primer PKG yapılan STEMI hastalarında akut stent tromboz (<24 saat) gözlenmektedir ve Hedef Damar Tekrar Vaskülarizasyon ile yönetilmektedir (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 (bkz. bölüm 4.2) hastalar arasında herhangi bir fark olmaksızın; girişimden sonraki ilk 4 saat içinde Akut stent trombozu riskinde artış gözlenmiştir. 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 izlenmelidirler.

Brakitedavi

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

OBİVADİN 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 içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Etki mekanizmaları bilindiğinden, anti-koagülan 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)

OBİVADİN'in doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

OBİVADİN'in 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. OBİVADİN gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulduğu durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle gerektiği durumlar haricinde) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilité

OBİVADİN'in üreme yeteneği ve fertilité üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OBİVADİN'in araç ve makine kullanımına bilinen belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

- En sık ciddi ve ölümcül reaksiyonları, majör hemoraji (giriş yerinde veya giriş yerinde olmayan kanama, intrakraniyal hemoraji dahil) ve anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık, Miyokardiyal enfarktüsli 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 uygulaması ile artabilir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

Tablo 1: Bivalirudin için HORIZONS, ACQUITY, REPLACE-2 çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Çok Yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)	Seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000)	Çok Seyrek (<1/10.000)
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları		Hemoglobin düşüşü	Trombositopeni Anemi	Uluslararası Normal Oran yükselmesi ^d	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik reaksiyon ve şoku içeren aşırı duyarlılık, ölüm ile raporlananlar dahil		
Sinir sistemi hastalıkları			Baş ağrısı	İntrakraniyal hemoraji	
Göz hastalıkları				İntraoküler hemoraji	
Kulak ve iç kulak boşluğu hastalıkları				Kulak hemorajisi	
Kardiyak bozukluklar				Miyokard infarktüsü, Kardiyak tamponad, Perikardiyal hemoraji, Koroner arter tromboz, Anjina pectoris, Bradikardi, Ventriküler taşikardi, Göğüs ağrısı	
Vasküler hastalıklar	Herhangi bir yerde minor hemoraji	Ölüm ile sonuçlanan raporlar dahil Herhangi bir	Hematom, Hipotansiyon	Koroner stent tromboz ölüm ile sonuçlanan raporlar dahil ^c ,	Kompartman sendromu ^{a, b}

		yerde majör hemoraji		Tromboz ölüm ile sonuçlanan raporlar dahil, Arteriyovenöz fistül, kateter tromboz, Vasküler psödoanevrizm	
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıkları			Epistaksis, Hemoptizi, Farenjiyal hemoraji	Pulmoner hemoraji, Nefes darlığı ^a	
Gastrointestinal hastalıklar			Gastrointestinal hemoraji (hematemez, malaena, özofageal hemoraji, anal hemoraji dahil), Retroperitoneal hemoraji, Dişeti hemoraji, Bulantı	Peritoneal hemoraji, Retroperitoneal hematom, Kusma	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Ekimoz		Kızarıklık, Ürtiker	
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları				Sırt ağrısı, Kasık ağrısı	
Böbrek ve üriner hastalıkları			Hematüri		
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi durumları		Giriş yeri hemoraji, ≥5 cm damar giriş yeri hematomu, <5 cm damar giriş yeri hematomu		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (Enjeksiyon bölgesi rahatsızlıkları, enjeksiyon bölgesi ağrısı, giriş yeri reaksiyonu)	
Araştırmalar				INR artışı ^d	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgilikomplikasyonlar				Reperfüzyon yaralanması (hiç veya yavaş tekrar akım) Ezik	

^a Pazarlama sonrası deneyim ile tanımlanmış advers ilaç reaksiyonları

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

^c Stent tromboz ile ilgili daha çok detay bölüm 4.8’de sağlanmıştır: HORIZONS 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 izlemesi 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, dışı açılan damar giriş bölgesinde sıklıkla görülmektedir. En sık olay dışı açılan damar kanalında hematoma < 5 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 klopidoğrel ve aynı zamanda 15'ine GP IIb/IIIa inhibitörü verildi.

ACUITY çalışması (Kararsız anjina / Non ST elevasyonlu miyokard infarktüs (UA/NSTEMI) hastaları:

Takip eden veriler 13.819 AKS hastalarında bivalirudinin klinik bir çalışmasını temel almaktadır; 4.612'ü 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 çapında 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 (klopidoğrel ve aspirin verilen hastalar) Tablo 7'de gösterilmektedir. Hem majör ve 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 görülmüştür. 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 klopidoğrel 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 hastalarda 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 hemoglobinin düşüşü ile sonuçlanan kanama ve kanayan bölge tanımlanmadığı halde hemoglobinde 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 sadece 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 birlikte 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 (TUFAM)'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 grubu: Direkt trombin inhibitörleri

ATC Kodu: B01AE06

Etki Mekanizması

OBİVADİN; hem katalitik bölgeye hem de sıvı fazın anyon-bağlı ikincil bölgesine ve pıhtı-bağlı trombinin ikincil bölgesine bağlanan bir direk ve spesifik trombin inhibitörü içermektedir.

Trombin, trombin proste merkez rol oynamaktadır, fibrinojeni fibrin monomerlerine bölmek üzere hareket eden ve Faktör XIII'ü Faktör XIIIa'ya aktive etmek üzere hareket ederek, trombusu stabilize eden kovalent olarak çapraz bağlı bir çerçeve geliştirmesini için fibrinin serbest bırakılmasını sağlar. Trombin ayrıca daha ileri trombin oluşumunu teşvik eden Faktörler V ve VIII aktive eden kümeleşme ve granül salımını uyararak trombositleri aktive eder. Bivalirudin bu trombin etkilerinin her birini engeller.

Bivalirudinin trombine bağlanması, trombin aktif bölgesinin fonksiyonu geri kazanımıyla sonuçlanan, trombinin yavaşça bivalirudin Arg₃-Pro₄ bağını bölmesi, aktivitesi geri dönüşümlüdür. Böylece, bivalirudin başlangıçta trombinin bir tam rekabet gücü olmayan inhibitörü olarak hareket eder, fakat zamanla geçişler ile başlangıçta engellenmiş trombin moleküllerinin diğer pıhtı substratlar ile etkileşebilmesini ve eğer gerekirse koagülasyonunu sağlayan rekabetçi inhibitör olur.

In vitro çalışmalar, bivalirudinin hem çözünür (serbest) ve hem de pıhtı-bağlı trombinin engellediğini göstermiştir. Bivalirudin aktif kalır ve trombosit salım reaksiyonu ürünleri tarafından nötralize edilmemektedir.

In vitro çalışmalar ayrıca göstermiştir ki bivalirudin, konsantrasyona bağlı davranıştaki normal insan plazmasının aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı (TT) ve pro-trombin zamanını (PT) 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 üretmektedir.

Farmakodinamik etkiler

Bivalirudinin farmakodinamik etkileri ACT içeren antikoagülan ölçümleri kullanılarak belirlenebilir. ACT değeri, bivalirudin uygulamasının dozu ve plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir. 366 hastadan alınan veriler ACT'nin bir GP IIb/IIIa inhibitörü ile beraber tedaviden etkilenmediğini göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Klinik çalışmalarda, bivalirudinin PKG prosedürleri sırasında yeterli antikoagülan sağladığını 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 güvenliliğini 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		
30 gün kompozit				
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
İskemik Bileşenler				
Tüm nedenlere bağlı ölüm	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reenfarksiyon	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. ¹Majör İstenmeyen Kardiyak/İskemik Olaylar (MACE) takip edenlerden herhangi bir olduğunda tanımlanmıştır; ölüm, reenfarksiyon, inme ve iskemik hedef damar revaskülarizasyonu. ²Majör kanama, ACUITY kanama ölçeği kullanılarak tanımlanmıştır.

ACUITY Çalışması (Kararsız anjina / Non ST elevasyonlu miyokard infarktüs (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 artırılmıştır.

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 (anjiyografiden evvel) sırasında veya PKG sırasında peşinen verilmiştir. Toplam 356 (%7) hasta kol C'ye randomize dozlanmış ve ayrıca GP IIb/IIIa inhibitörü verilmiştir.

ACUITY polpülasyonunun 72 saat anjiyografi himayesinde tutulan yüksek riskli hasta karakteristikleri, üç tedavi koluna karşı dengelenmiştir. Hastaların yaklaşık %77'si iskemiye tekrarı, yaklaşık %70'i dinamik EKG değişimleri veya yüksek kardiyak biyomarkere 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 bölüme sınıflandırılmıştır. Ek antitrombotik tedavi aspirin ve klopidogrel içeren çalışmada değerlendirilmiştir.

ACUITY'nin tüm popülasyon (ITT) ve protokole uygun olarak (anjiyografi öncesi veya PKG öncesi) aspirin ve klopidogrel alan hastalar 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

	Tüm popülasyon (ITT)				
	Kol A UFH/enoks+GP IIb/IIIa inhibitörü (N= 4.603) %	Kol B bival+GP IIb/IIIa inhibitörü (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 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Planlanmayan revaskülarizasyon	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 (-0,73, 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 revaskülarizasyon	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

	protokole* uygun olarak aspirin ve klopidogrel alan hastalar				
	Kol A UFH/enoks+GP IIb/IIIa inhibitörü (N= 2.842) %	Kol B bival+GP IIb/IIIa inhibitörü (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 revaskülarizasyon	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	7,3	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 IIb/IIIa inhibitörüne karşı kanama olaylarındaki avantajı sadece bivalirudin monoterapi kolunda gözlenmiştir.

REPLACE-2 Çalışması (PKG yapılan 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 çıktıları 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 IIb/IIIa inhibitörü (N=3.008) %	Bivalirudin (N=2.902) %	Heparin+GP IIb/IIIa inhibitörü (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 bivalirudin 30 günlük bitiş noktaları majör kanama hızları

	Bivalirudin (%)			Bival+GP IIb/IIIa inhibitörü (%)	UFH/Enoks ¹ + GP IIb/IIIa inhibitörü (%)		
	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
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 sadece 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 inhibitörü (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 majör kanama, takip edenlerden herhangi bir olursa 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 majör kanama takip edenlerin herhangi biri olarak tanımlanmıştır: intrakraniyal, 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 şeklinde tanımlanmıştır. TIMI majör kanama, intrakraniyal kanama veya ≥ 5 g/dl hemoglobin konsantrasyonunda düşüş olarak tanımlanmıştır.

Heparin ile uyarılmış trombositopeni (HIT) ve heparin ile uyarılmış trombositopeni tromboz sendromu (HIT/HITTS)

Az sayıda hastadaki klinik çalışmalar, HIT/HITTS olan hastalarda OBİVADİN kullanımı hakkında sınırlı bilgi sağlamaktadır.

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 (trombosit hariç) ve kırmızı kan hücrelerine bağlanmaz.

Metabolizma:

Bir peptid olarak bivalirudin, vücut havuzunda amino asitlerin takip eden geri dönüşümü ile amino asit bileşenlerine katabolize olması beklenir. Bivalirudin trombin de dahil, proteazlar tarafından metabolize edilir. Trombin tarafından N-sonu sırasının Arg₃-Pro₄ bağının bölünmesi ile ortaya çıkan primer metabolit, trombinin katalitik aktif bölümünü kaybetmesi dolayısıyla aktif değildir. Bivalirudinin %20'si idrarda değişmeden atılır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulama takibindeki konsantrasyon-zaman profili iki-kompartmanlı bir model ile tam olarak 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.

Hepatik Yetmezlik

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

Böbrek Yetmezliği

Bivalirudinin sistemik klirensi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile düşer. Bivalirudinin klirensi böbrek fonksiyonu normal olan ve hafif şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda benzerdir. Klirens, 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)	Klirens (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 grup için doz ayarlaması böbrek fonksiyonu baz alınarak yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Cinsiyet

OBİVADİN'in farmakokinetiği üzerine cinsiyetin etkisi yoktur.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, APS gibi koagülasyon parametreleri OBİVADİN tedavisi sırasında izlenmelidir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlik, 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 konsantrasyonunun 10 katı seviyeye kadar maruziyeti) 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. Koagülasyonun homeostatik olmayan durumuna tepkideki uzatılmış fizyolojik stresden kaynaklanan istenmeyen etkiler, klinik kullanıma benzer kısa maruziyet sonrasında, çok daha yüksek dozlarda dahi görülmemiştir.

Bivalirudin kısa dönem uygulama amaçlıdır. Bu sebeple, bivalirudinin uzun dönem karsinojenik potansiyeli üzerine herhangi bir veri mevcut değildir. Bununla birlikte, bivalirudin bazı etkiler için standart miktarlarda mutajenik veya klastojenik değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol 50C

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 HCl, ampoterisin B, klorpromazin HCl, diapezam, proklorperazin edisilat, reteplaz, streptokinaz ve vankomisin HCl.

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, labetolol hidroklorür, lorazepam ve prometazin HCl.

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
Labetolol 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 in-use stabilitesi 2-8°C’de 24 saat için kanıtlanmıştır. Buzdolabında (2-8°C) saklayınız. Dondurmayınız.

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

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’nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırılmış çözelti: Buzdolabında (2-8°C) saklayınız. Dondurmayınız.

Seyreltilmiş çözelti: 25°C’nin altındaki sıcaklıklarda saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

OBİVADİN, bromobütıl kauçuk tıpa ile kapatılmış ve alüminyum kapuşon ile mühürlenmiş 11 ml'lik tek kullanımlık cam flakonlarda (Tip 1) ambalajlanır.

OBİVADİN, 1 ve 10 adet flakon içeren ambalajlarda mevcuttur.

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

Hazırlanış talimatları

Bivalirudinın hazırlanması ve uygulanması için aseptik prosedürler kullanılmalıdır.

1 flakon OBİVADİN'e 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 çözeltiler kullanılmamalıdır.

Sulandırılmış/seyreltilmiş çözelti berrak ila çok az opalesan, renksiz ila çok az sarı çözelti olacaktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Polpharma Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.ř.

Dikilitař Mah. Prof. Dr. Bülent Tarcan Cad.

No:5 Pak İř Mrk. K:8 Beřiktař/Gayrettepe/İstanbul

Tel: 0212 266 6870

Faks: 0212 266 6871

8. RUHSAT NUMARASI

2017/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.02.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ