

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biwalirudyna Accord, 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg biwalirudyny.

Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 50 mg biwalirudyny.

Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg biwalirudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda fiolka zawiera mniej niż 23 mg sodu (1 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Jałowy, liofilizowany proszek o barwie białej lub prawie białej.

Rekonstrukcja koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji.

Po odtworzeniu roztwór o stężeniu 50 mg/ml ma pH w zakresie 4,6 do 6,0 i osmolalność od 250 do 450 mOsm/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Biwalirudyna Accord jest wskazany jako produkt o działaniu przeciwzakrzepowym do stosowania u pacjentów dorosłych poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *Percutaneous Coronary Intervention – PCI*), w tym pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST segment elevation myocardial infarction – STEMI*) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI).

Produkt Biwalirudyna Accord jest również wskazany u pacjentów dorosłych z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. *unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction – UA/NSTEMI*), u których jest planowane pilne lub wczesne leczenie interwencyjne.

Produkt Biwalirudyna Accord należy stosować z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogelem

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Biwalirudynę Accord powinien podawać lekarz doświadczony w leczeniu ostrych incydentów wieńcowych lub w zabiegach rewaskularyzacji na naczyniach wieńcowych.

## Dawkowanie

### *Pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), w tym pacjenci poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)*

Zalecane dawkowanie bivalirudyny u pacjentów przygotowywanych do PCI to 0,75 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym produkt podaje się we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę, przynajmniej przez cały czas trwania zabiegu. Wlew można kontynuować w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę do 4 godzin po zakończeniu PCI, o ile jest to uzasadnione klinicznie, a u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wlew w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę należy kontynuować do 4 godzin po zakończeniu PCI. Infuzję można kontynuować w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę przez kolejnych 4 do 12 godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie.

Pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

### *Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI)*

Zalecana dawka początkowa bivalirudyny dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS - acute coronary syndrome) leczonych farmakologicznie to 0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 0,25 mg/kg/h we wlewie dożylnym. Pacjenci, u których kontynuacja leczenia jest niezbędna, mogą mieć podawany produkt we wlewie dożylnym w dawce 0,25 mg/kg mc. na godzinę do 72 godzin.

U pacjentów leczonych farmakologicznie przygotowywanych do PCI przed zabiegiem należy podać dodatkowo bivalirudynę w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a następnie 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym w czasie trwania zabiegu. Po wykonaniu PCI lek można podawać w zmniejszonej dawce do 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę przez 4 do 12 godzin, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (ang. CABG - coronary artery bypass graft) bez krążenia pozaustrojowego, podawanie bivalirudyny we wlewie dożylnym powinno być kontynuowane do zabiegu. Przed zabiegiem należy podać produkt w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a następnie kontynuować podawanie produktu we wlewie dożylnym w dawce 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę przez okres trwania zabiegu.

U pacjentów przygotowywanych do CABG z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, wlew dożylny bivalirudyny należy kontynuować do 1 godziny przed zabiegiem. Następnie wlew należy przerwać, a pacjentowi należy podać niefrakcjonowaną heparynę (ang. UFH - unfractionated heparin).

Aby zapewnić odpowiednie podawanie bivalirudyny, całkowicie rozpuszczony, odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać (patrz punkt 6.6). Samo podanie produktu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powinno być zdecydowane i szybkie w celu zapewnienia, że całe bezpośrednie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) dotrze do pacjenta przed rozpoczęciem procedury.

Linie do wlewów dożylnych należy wypełnić bivalirudyną w celu zapewnienia ciągłości wlewu po wykonaniu bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolusa).

Podaż infuzyjną należy rozpocząć natychmiast po podaniu dawki w bolusie, w celu zapewnienia rozpoczęcia podaży infuzyjnej produktu pacjentowi przed zabiegiem i jego nieprzerwanej kontynuacji przez cały okres zabiegu. Bezpieczeństwo i skuteczność podawania dawki bivalirudyny w bolusie bez kolejnej infuzji nie zostało określone i nie jest zalecane, nawet jeśli jest planowany krótki zabieg PCI.

Wzrost czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT - *activated clotting time*) może być stosowany jako wskaźnik potwierdzający, że pacjent otrzymał biwalirudynę.

Wartości ACT po 5 minutach po podaniu biwalirudyny w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) wynoszą średnio  $365 \pm 100$  sekund. Jeżeli wartość ACT po 5 minutach jest mniejsza niż 225 sekund, należy ponownie podać produkt w dawce 0,3 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Jeżeli wartość ACT jest większa niż 225 sekund i wlew w dawce 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę jest prawidłowo podawany, dalsze monitorowanie nie jest już konieczne.

W przypadku gdy obserwuje się niewystarczający wzrost ACT należy rozważyć możliwość wystąpienia błędu dotyczącego podawania produktu, na przykład niewystarczające wymieszanie produktu Biwalirudyna Accord lub awarie sprzętu do podawania dożylnego.

Koszulkę tętniczą można usunąć po upływie 2 godzin od zakończenia podawania wlewu biwalirudyny bez konieczności monitorowania układu krzepnięcia.

#### *Stosowanie z innymi lekami przeciwzakrzepowymi*

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) standardowe leczenie wspomagające stosowane przed przyjęciem do szpitala powinno obejmować kłopidogrel i może obejmować wczesne podanie niefrakcjonowanej heparyny UFH (patrz punkt 5.1).

Stosowanie produktu Biwalirudyna Accord należy rozpocząć po upływie 30 minut po przerwaniu stosowania niefrakcjonowanej heparyny podawanej dożylnie lub po upływie 8 godzin po przerwaniu stosowania heparyny o małej masie cząsteczkowej podawanej podskórnice.

Produkt Biwalirudyna Accord może być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa. Dalsze informacje na temat stosowania biwalirudyny z inhibitorami GP IIb/IIIa lub bez nich, patrz punkt 5.1.

#### *Niewydolność nerek*

Produkt Biwalirudyna Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min), a także u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, leczonych z powodu ACS, dawka (0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus)/0,25 mg/kg mc./ h we wlewie dożylnym) nie musi być dostosowywana.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego GFR w granicach 30-59 ml/min) poddawanych PCI (niezależnie od tego, czy otrzymywali biwalirudynę z powodu ACS, czy też nie) należy zmniejszyć szybkość wlewu do 1,4 mg/kg masy ciała na godzinę. Natomiast dawka do podania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powinna pozostać na tym samym poziomie jak opisana w dawkowaniu dotyczącym ACS lub PCI.

Pacjenci z niewydolnością nerek powinni być starannie monitorowani pod kątem objawów klinicznych krwawienia podczas PCI, w związku ze zmniejszonym u tych pacjentów kliresem biwalirudyny (patrz punkt 5.2).

Jeżeli wartość ACT po 5 minutach jest mniejsza niż 225 sekund, należy podać w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) drugą dawkę 0,3 mg/kg masy ciała, a następnie ponownie oznaczyć ACT po 5 minutach po podaniu drugiej dawki produktu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

W przypadku gdy obserwuje się niewystarczający wzrost ACT należy rozważyć możliwość wystąpienia błędu dotyczącego podawania, na przykład niewystarczające wymieszanie produktu Biwalirudyna Accord lub awarie sprzętu do podawania dożylnego.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że metabolizm wątrobowy biwalirudyny jest ograniczony, zatem nie prowadzono swoistych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności działania biwalirudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku należy mieć świadomość wysokiego ryzyka krwawienia ze względu na związane z podeszłym wiekiem upośledzenie czynności nerek. W tej grupie wiekowej dawkowanie należy dostosować w oparciu o czynność nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma obecnie wskazań do stosowania produktu Biwalirudyna Accord u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i brak zaleceń dotyczących dawkowania. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2.

#### Sposób podawania

Produkt Biwalirudyna Accord jest przeznaczony do stosowania dożylnego.

Produkt Biwalirudyna Accord należy najpierw odtworzyć do postaci roztworu zawierającego biwalirudynę w stężeniu 50 mg/ml. Odtworzony materiał poddaje się następnie dalszemu rozcieńczeniu do całkowitej objętości 50 ml, aby otrzymać roztwór biwalirudyny o stężeniu 5 mg/ml.

Odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać. Odtworzony lub rozcieńczony roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub barwy lekko żółtej.

Produkt Biwalirudyna Accord podawany jest w ilości zależnej od masy ciała pacjenta w schemacie obejmującym bezpośrednio wstrzyknięcie dożylnie (bolus), a następnie dożylną infuzję.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przez podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt Biwalirudyna Accord jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na hirudynę
- z czynnym krwawieniem lub zwiększonym ryzykiem krwawienia z powodu zaburzeń hemostazy i (lub) nieodwracalnych zaburzeń krzepnięcia
- u pacjentów z ciężkim, nie dającym się ustabilizować nadciśnieniem tętniczym
- u pacjentów z podostrym bakteryjnym zapaleniem wsierdza
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) oraz u pacjentów dializowanych

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Biwalirudyna Accord nie jest przeznaczony do stosowania domięśniowego. Nie podawać produktu domięśniowo.

#### Krwotok

W czasie leczenia pacjent musi być uważnie obserwowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia, w szczególności wówczas, gdy bivalirudyna jest stosowana równocześnie z innym lekiem przeciwzakrzepowym (patrz punkt 4.5). Choć większość przypadków krwawień związanych ze stosowaniem bivalirudyny u pacjentów poddawanych PCI występuje w miejscu wkłucia do tętnicy, to jednak istnieje możliwość wystąpienia krwotoku w dowolnym miejscu w trakcie leczenia. Na wystąpienie krwotoku może wskazywać niewyjaśniony spadek hematokrytu, stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi. W razie stwierdzenia lub podejrzenia krwawienia należy przerwać leczenie.

Nie jest znane antidotum na bivalirudynę, ale jej działanie zanika dość szybko ( $T_{1/2}$  wynosi 35 do 40 minut).

Wydłużony czas wlewu bivalirudyny w zalecanych dawkach po zakończeniu PCI nie był związany ze zwiększoną częstością występowania przypadków krwawienia (patrz punkt 4.2).

#### Stosowanie z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwzakrzepowymi

Skojarzone stosowanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.5). W przypadku skojarzenia bivalirudyny z lekiem przeciwplatekowym lub przeciwzakrzepowym, należy regularnie monitorować kliniczne i biologiczne parametry układu krzepnięcia.

W przypadku osób zażywających warfarynę, którzy równocześnie otrzymują bivalirudynę, należy rozważyć monitorowanie znormalizowanego wskaźnika międzynarodowego (INR), aby upewnić się, że po zakończeniu leczenia bivalirudyną powraca on do wartości sprzed leczenia.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego były sporadycznie ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ) odnotowywane w badaniach klinicznych. W związku z tym, należy poczynić odpowiednie przygotowania na ewentualność ich wystąpienia. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach nadwrażliwości, obejmujących wykwity pokrzywkowe, uogólnioną pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksję. W razie wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi sposobu postępowania w przypadku wstrząsu. Po wprowadzeniu produktu na rynek bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ) zgłaszano przypadki anafilaksji, w tym wstrząsu anafilaktycznego ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8).

Przypadki pojawienia się przeciwciał przeciwko bivalirudynie obserwowano rzadko, a ich występowanie nie wiązało się z klinicznym rozpoznaniem reakcji alergicznych lub anafilaktycznych. W przypadku pacjentów, u których uprzednie stosowanie lepirudyny spowodowało wytwarzanie przeciwciał przeciwko lepirudynie, należy zachować ostrożność.

#### Ostra zakrzepica w stencie

Ostrą zakrzepicę w stencie (<24 godziny) obserwowano u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI). Leczenie polegało na ponownej rewaskularyzacji naczynia (ang. Target Vessel Revascularisation -TVR) (patrz punkt 4.8 i 5.1). Większość tych przypadków nie prowadziła do zgonu. Zwiększone ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie obserwowano w ciągu pierwszych 4 godzin od zakończenia zabiegu u pacjentów, u których wlew bivalirudyny przerwano po zakończeniu zabiegu lub którym podawano wlew ciągły w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę (patrz punkt 4.2).

Pacjent powinien pozostać co najmniej przez dobę w szpitalu posiadającym odpowiednie środki do leczenia powikłań niedokrwiennych, a pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

#### Brachyterapia

Śródzabiegowe tworzenie się skrzepliny obserwowano w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania gamma i po podaniu biwalirudyny.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Biwalirudyna Accord w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania beta.

#### Substancja pomocnicza

Produkt Biwalirudyna Accord zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Przeprowadzono badania interakcji z lekami przeciwplatetkowymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, tyklopidyną, klopidoogrelem, abcyksymabem, eptyfibatydem i tyrofibanem. Wyniki tych badań nie sugerują występowania interakcji farmakodynamicznych z badanymi lekami.

Na podstawie znajomości mechanizmu działania tych leków można stwierdzić, że w czasie skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych (heparyny, warfaryny, leków trombolitycznych i leków przeciwplatekowych) należy się liczyć ze zwiększonym ryzykiem krwawień.

W każdym przypadku skojarzonego stosowania biwalirudyny z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwzakrzepowymi należy regularnie kontrolować kliniczne i biologiczne parametry hemostazy.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych lub istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania biwalirudyny u kobiet ciężarnych. Nie przeprowadzono wystarczających badań na zwierzętach dotyczących wpływu biwalirudyny na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Produktu Biwalirudyna Accord nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile stan kliniczny pacjentki nie wymaga leczenia biwalirudyną.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy biwalirudyna przenika do mleka matki. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Biwalirudyna Accord u kobiet karmiących piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Biwalirudyna Accord nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

- Najczęstsze poważne i śmiertelne działania niepożądane to duże krwotoki (krwotok w miejscu dostępu i poza miejscem dostępu, w tym krwotok śródczaszkowy) oraz nadwrażliwość, w tym wstrząs anafilaktyczny. Rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy tętnicy wieńcowej, zakrzepicy w stencie naczynia wieńcowego z zawałem mięśnia sercowego oraz zakrzepicy związanej z cewnikiem. Błędy w podawaniu mogą prowadzić do zakrzepicy ze skutkiem śmiertelnym.
- W przypadku pacjentów przyjmujących warfarynę, podawanie biwalirudyny powoduje wzrost wskaźnika INR.

Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane związane z bivalirudyną, zebrane podczas badań HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 oraz po wprowadzeniu produktu na rynek, podzielone według układów i narządów umieszczono w tabeli 1.

**Tabela 1. Reakcje niepożądane związane z bivalirudyną; dane zebrane podczas badań HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 oraz po wprowadzeniu produktu na rynek**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Spadek stężenia hemoglobiny	Trombocytopenia, niedokrwistość	Podwyższenie INR <sup>d</sup>	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs, w tym również doniesienia o ich śmiertelnym skutku		
Zaburzenia układu nerwowego			Bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy	
Zaburzenia oka				Krwotok do gałki ocznej	
Zaburzenia ucha i błędnika				Krwotok z ucha	
Zaburzenia serca				Zawał mięśnia sercowego, tamponada serca, krwotok do worka osierdziowego, zakrzepica tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, bradykardia, częstoskurcz komorowy, bóle w klatce piersiowej	
Zaburzenia naczyniowe	Mały krwotok w jakimkolwiek miejscu	Duży krwotok w jakimkolwiek miejscu, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym	Krwiak, niedociśnienie tętnicze	Zakrzepica w stencie naczynia wieńcowego, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym <sup>c</sup> , zakrzepica, w tym również doniesienia o	Zespół ciasnoty międzypowięziowej <sup>a, b</sup>

				skutku śmiertelnym, przetoka tętniczo-żylna, zakrzepica związana z cewnikiem, naczyniowy tętniak rzekomy	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok z gardła	Krwotok płucny, duszność <sup>a</sup>	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			Krwotok z przewodu pokarmowego, (w tym wymioty krwawe, stolce smoliste, krwotok z przełyku, krwotok z odbytu). Krwotok w przestrzeni pozaotrzewnowej, krwotok z dziąseł, nudności	Krwotok w jamie otrzewnej, krwiak w przestrzeni pozaotrzewnowej, wymioty	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Krwiak podskórny		Wysypka, pokrzywka	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				Bóle pleców, bóle w pachwinie	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Krwiomocz		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Krwotok w miejscu dostępu, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia $\geq 5$ cm, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia $< 5$ cm		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia)	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych i chirurgicznych</b>				Uszkodzenie reperfuzyjne (brak odpływu lub powolny odpływ),	

				stłuczenie	
--	--	--	--	------------	--

- a. Reakcje niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu
- b. Zespół ciasnoty międzypowięziowej został zgłoszony po wprowadzeniu produktu do obrotu, jako powikłanie krwiaka przedramienia po podaniu bivalirudyny z dostępu przez tętnicę promieniową.
- c. Dalsze szczegóły dotyczące zakrzepicy w stencie podano w punkcie 4.8: Badanie HORIZONS (pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)). Instrukcje dotyczące monitorowania ostrej zakrzepicy w stencie, patrz punkt 4.4.
- d. W punkcie 4.4 opisano środki ostrożności dotyczące monitorowania INR podczas jednoczesnego podawania bivalirudyny z warfaryną.

#### Opis wybranych reakcji niepożądanych

##### *Krwotok*

We wszystkich badaniach klinicznych dane dotyczące krwawień zostały zebrane osobno na podstawie niepożądanych reakcji oraz zestawione w tabeli 6 wraz z definicjami krwawienia stosowanymi w poszczególnych badaniach.

#### Badanie HORIZONS (pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)).

##### *Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie*

W badaniu HORIZONS zarówno duże, jak i małe krwawienia występowały często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ). Częstość występowania zarówno dużych, jak i małych krwawień była znacząco mniejsza u pacjentów leczonych bivalirudyną w porównaniu do pacjentów leczonych heparyną i inhibitorami GPIIb/IIIa. Częstość występowania dużych krwawień przedstawiono w tabeli 6. Duże krwawienie występowało najczęściej w miejscu nakłucia powłok koszulką tętniczą. Najczęstszym zdarzeniem był krwiak w miejscu wkłucia o średnicy  $< 5$  cm.

W badaniu HORIZONS trombocytopenia wystąpiła u 26 (1,6%) pacjentów leczonych bivalirudyną i u 67 (3,9%) pacjentów leczonych heparyną i inhibitorami GPIIb/IIIa. Wszyscy ci pacjenci z grupy leczonej bivalirudyną otrzymywali jednocześnie kwas acetylosalicylowy oraz wszyscy z jednym wyjątkiem otrzymywali kłopidogrel, a 15 otrzymywało także inhibitory GP IIB/IIIa

#### Badanie ACUITY (Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI))

Poniższe dane bazują na badaniu klinicznym z zastosowaniem bivalirudyny u 13 819 pacjentów z ACS; 4612 pacjentów było zakwalifikowanych do stosowania samej bivalirudyny, 4604 do stosowania bivalirudyny i inhibitorów GP IIB/IIIa, a 4603 pacjentów zakwalifikowano do leczenia niefrakcjonowaną heparyną/enoksaparyną z inhibitorami GP IIB/IIIa. Działania niepożądane występowały częściej u kobiet i u pacjentów powyżej 65 lat w obu porównywanych grupach stosujących bivalirudynę i heparynę niż u mężczyzn i młodszych pacjentów.

U około 23,3% pacjentów otrzymujących bivalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a 2,1% doświadczyło reakcji niepożądanych. Działania niepożądane związane z bivalirudyną podzielone według układów i narządów umieszczono w tabeli 1.

##### *Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie*

W badaniu ACUITY dane dotyczące krwawień i reakcji niepożądanych zostały zestawione oddzielnie.

Duże krwawienie w badaniu definiowano jako jeden z następujących rodzajów krwawienia: śródczaszkowe; do przestrzeni pozaotrzewnowej; śródgałkowe; krwotok z miejsca dostępu do naczynia, wymagający interwencji radiologicznej lub chirurgicznej; krwiak w miejscu wkłucia o średnicy  $\geq 5$  cm; spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 4$  g/dl bez wyraźnego źródła krwawienia; spadek

stężenia hemoglobiny  $\geq 3$  g/dl z wyraźnym źródłem krwawienia; ponowna operacja z powodu krwawienia; zastosowanie transfuzji dowolnego produktu krwiopochodnego. Małe krwawienie definiowano jako każde krwawienie nie spełniające kryteriów dużych krwawień. Małe krwawienia występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ), a duże krwawienia często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

Częstość występowania dużych krwawień przedstawiono w tabeli 6 dla populacji całkowitej (ITT), a w tabeli 7 dla populacji leczonej zgodnie z protokołem (pacjenci otrzymujący kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy). Duże i małe krwawienia znacząco rzadziej występowały w pacjentów leczonych tylko biwalirudyną niż u pacjentów leczonych heparyną z inhibitorami GPIIb/IIIa i biwalirudyną z inhibitorami GPIIb/IIIa. Podobne zmniejszenie występowania krwawień obserwowano u pacjentów, u których leczenie heparyną zamieniono na leczenie biwalirudyną (N=2078).

Duże krwawienie występowało najczęściej w miejscu nakłucia powłok koszulką tętniczą. Inne mniej częste miejsca krwawienia występujące z częstością większą niż 0,1% (niezbyt często) obejmują krwawienia z „innych” miejsc wkłucia, pozaotrzewnowe, w przewodzie pokarmowym, uchu, nosie lub gardle.

Trombocytopenia wystąpiła u 10 pacjentów leczonych biwalirudyną uczestniczących w badaniu ACUITY (0,1%). Większość tych pacjentów otrzymywała jednocześnie kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, a 6 z 10 pacjentów otrzymywała także inhibitory GP IIb/IIIa. Nie było śmiertelnych przypadków wśród tych pacjentów.

#### Badanie REPLACE-2 (pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej - PCI)

Poniższe dane uzyskano na podstawie wyników badań klinicznych biwalirudyny w grupie 6000 pacjentów poddanych PCI, spośród których połowa otrzymała biwalirudynę (REPLACE-2). Zdarzenia niepożądane obserwowano częściej u kobiet i u pacjentów w wieku powyżej 65 lat – zarówno w grupie otrzymującej biwalirudynę, jak i w grupie porównawczej, w której podawano heparynę – niż w przypadku pacjentów młodszych lub w przypadku mężczyzn.

U około 30% pacjentów otrzymujących biwalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, zaś 3% chorych doświadczyło reakcji niepożądanych. Reakcje niepożądane związane z biwalirudyną sklasyfikowane pod względem układów i narządów, których dotyczą, zostały wymienione w tabeli 1.

#### *Czynność płytek krwi, krwawienie i krzepnięcie*

W badaniu REPLACE-2 dane o krwawieniach zostały wydzielone z danych o zdarzeniach niepożądanych. Częstość występowania dużych krwawień w całkowitej populacji badania przedstawiono w tabeli 6.

Duże krwawienie zdefiniowano jako wystąpienie któregokolwiek z poniższych stanów: krwotok śródczaszkowy, krwotok do przestrzeni pozaotrzewnowej, utrata krwi prowadząca do konieczności przetoczenia co najmniej dwóch jednostek pełnej krwi lub masy czerwonych krwinek lub krwawienie powodujące spadek stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl bądź spadek stężenia hemoglobiny większy niż 4 g/dl (albo hematokrytu o 12%), przy braku zidentyfikowanego miejsca krwawienia. Mały krwotok zdefiniowano jako jakikolwiek stwierdzony epizod krwawienia, który nie spełniał kryteriów dużego krwotoku. Małe krwawienia występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ), natomiast duże krwawienia — często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).

Zarówno małe, jak i duże krwawienia występowały zmiennie rzadziej w grupie otrzymującej biwalirudynę niż w grupie porównawczej, w której pacjentom podawano heparynę oraz inhibitor GP IIb/IIIa. Duże krwawienia pojawiały się najczęściej w miejscu wkłucia przy wprowadzaniu koszulki tętniczej. Inne, rzadziej obserwowane ( $> 0,1\%$  niezbyt często) miejsca krwawień obejmowały „pozostałe” miejsca wkłucia, przestrzeń pozaotrzewnową, krwawienia w przewodzie pokarmowym oraz krwawienia z ucha, nosa lub gardła.

W badaniu REPLACE-2 trombocytopenia wystąpiła u 20 pacjentów leczonych bivalirudyną (0,7%). Większość z tych pacjentów otrzymywała jednocześnie kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, a 10 z 20 pacjentów otrzymywało także inhibitory GP IIb/IIIa. Wśród tych pacjentów nie było żadnych przypadków zgonu.

#### Ostry incydent wieńcowy

Badanie HORIZONS (pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)).

Poniższe dane bazują na badaniu klinicznym z zastosowaniem bivalirudyny u pacjentów ze STEMI poddawanych zabiegowi pPCI; 1800 pacjentów było zakwalifikowanych do leczenia samą bivalirudyną, 1802 do leczenia heparyną i inhibitorami GP IIb/IIIa. Poważne działania niepożądane zgłaszano częściej w grupie leczonej heparyną i inhibitorami GP IIb/IIIa niż w grupie leczonej bivalirudyną.

Łącznie u 55,1% pacjentów otrzymujących bivalirudynę wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 8,7% wystąpiła reakcja niepożądana. Działania niepożądane związane z bivalirudyną podzielone według układów i narządów umieszczono w tabeli 1. Częstość występowania zakrzepicy w stencie w ciągu pierwszej doby wynosiła 1,5% u pacjentów otrzymujących bivalirudynę w porównaniu do 0,3% u pacjentów leczonych heparyną UFH i inhibitorami GP IIb/IIIa ( $p=0,0002$ ). Dwa przypadki zakrzepicy w stencie zakończyły się zgonem, po jednym w każdej grupie badanej. Częstość występowania zakrzepicy w stencie w okresie od upływu pierwszej doby do 30 dni wynosiła 1,2% u pacjentów otrzymujących bivalirudynę w porównaniu do 1,9% u pacjentów leczonych heparyną UFH i inhibitorami GP IIb/IIIa ( $p=0,1553$ ). Łącznie 17 pacjentów zmarło na skutek podostrej zakrzepicy w stencie: 3 w grupie otrzymującej bivalirudynę, a 14 w grupie leczonej heparyną UFH i inhibitorami GP IIb/IIIa. Nie było statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania zakrzepicy w stencie pomiędzy badanymi grupami po upływie 30 dni ( $p=0,3257$ ) i po upływie roku ( $p=0,7754$ ).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki przedawkowania – podania do 10 razy większej dawki niż zalecana. Obserwowano też przypadki przedawkowania bivalirudyny podawanej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym do 7,5 mg/kg masy ciała. W niektórych doniesieniach o przedawkowaniu zgłaszano krwawienia.

W przypadkach przedawkowania podawanie bivalirudyny należy natychmiast przerwać, a pacjenta monitorować pod kątem oznak krwawienia.

W razie wystąpienia krwotoku podawanie biwalirudyny należy natychmiast przerwać. Nie jest znane antidotum przeciwko biwalirudynie, ale możliwa jest jej eliminacja drogą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor trombiny  
kod ATC: B01A E06

#### Mechanizm działania:

Biwalirudyna Accord jest produktem zawierającym biwalirudynę, bezpośredni i swoisty inhibitor trombiny, który wiąże się zarówno z punktem katalitycznym, jak i z zewnętrznym punktem wiążącym aniony trombiny, znajdującej się zarówno we frakcji płynnej oraz związanej ze skrzepem.

Trombina odgrywa kluczową rolę w procesie krzepnięcia, rozszczepiając fibrynogen na monomery fibryny i aktywując czynnik XIII do czynnika XIIIa. Pozwala to fibrynie utworzyć połączoną kowalentnymi wiązaniami krzyżowymi strukturę stabilizującą skrzeplinę. Trombina aktywuje również czynniki V i VIII, sprzyjając dalszemu tworzeniu się trombiny, a także pobudza płytki krwi, stymulując ich gromadzenie się i wytwarzanie ziarniny. Biwalirudyna hamuje każde z powyższych działań trombiny.

Wiązanie biwalirudyny z trombiną, a zatem również jej działanie, jest odwracalne, gdyż trombina powoli rozszczepia wiązanie Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> biwalirudyny, w wyniku czego odtwarza aktywne miejsca trombiny. Biwalirudyna początkowo działa jak niekompetycyjny inhibitor trombiny. Z czasem ulega transformacji do inhibitora kompetycyjnego, umożliwiając początkowo zablokowanym cząsteczkom trombiny wchodzenie w interakcje z innymi substratami wykrzepiania i krzepnięcia, jeżeli jest to konieczne.

Wyniki badań *in vitro* wykazują, że biwalirudyna hamuje zarówno trombinę w fazie płynnej (niezwiązaną), jak i związaną ze skrzepem. Biwalirudyna pozostaje aktywna i nie jest neutralizowana przez produkty reakcji uwalniania płytek.

Badania *in vitro* wykazały również, że biwalirudyna przedłuża czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czas trombinowy (TT) oraz czas protrombinowy (PT) w osoczu ludzkim zależnie od stężenia i że w odpowiedzi na surowice pochodzące od pacjentów z przebyłym, wywołanym działaniem heparyny zespołem małopłytkowości/zakrzepicy (ang. *Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis Syndrome* – HIT/HITTS) nie powoduje agregacji płytek.

Zarówno u zdrowych ochotników jak i u pacjentów, aktywność przeciwzakrzepowa biwalirudyny jest zależna od dawki i stężenia, czego dowodem jest wydłużenie ACT, APTT, PT, INR oraz TT. Po dożylnym podaniu biwalirudyny w ciągu kilku minut występuje wymierne działanie przeciwzakrzepowe.

#### Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne biwalirudyny można ocenić za pomocą pomiarów działania przeciwzakrzepowego, w tym ACT. Wartość ACT zwiększa się ze wzrostem dawki i stężenia

biwalirudyny w osoczu. Dane uzyskane z badań 366 pacjentów wykazują, że wartość ACT nie zmienia się podczas jednoczesnego podawania inhibitora GP IIb/IIIa.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych stwierdzono, że zastosowanie biwalirudyny w trakcie wykonywania zabiegu PCI zapewnia odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe.

#### Badanie HORIZONS (pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawani pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI)).

Badanie HORIZONS było prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym w dwóch grupach metodą próby ślepej, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność biwalirudyny u pacjentów ze STEMI poddawanych zabiegowi pierwotnej interwencji wieńcowej (pPCI) z implantacją stentu uwalniającego paklitaksel (TAXUS™) lub identycznego stentu, ale z niepowlekanego metalu (Express2™). Do badania randomizowano łącznie 3602 pacjentów, którym podawano albo biwalirudynę (1800 pacjentów) albo niefrakcjonowaną heparynę z inhibitorami GP IIb/IIIa (1802). Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, przy czym ponad dwukrotnie więcej pacjentów (około 64%) otrzymało dawkę wysycającą kłopidogrelu 600 mg niż dawkę 300 mg. Około 66% pacjentów było wcześniej leczonych niefrakcjonowaną heparyną.

Dawka biwalirudyny stosowana w badaniu HORIZONS była taka sama jak w badaniu REPLACE-2 (0,75 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie dawka 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym). Łącznie 92,9% pacjentów poddano pierwotnej interwencji wieńcowej (pPCI) w ramach leczenia podstawowego.

Analizę i wyniki badania HORIZONS po 30 dniach dla populacji całkowitej (ITT) przedstawiono w tabeli 2. Wyniki po roku były zgodne z wynikami po 30 dniach.

Definicje krwawień i wyniki w badaniu HORIZONS przedstawia tabela 6.

**Tabela 2. Wyniki badania HORIZONS po 30 dniach (dla populacji całkowitej - ITT )**

Punkt końcowy	biwalirudyna (%)	heparyna niefrakcjonowana+ inhibitor GP IIb/IIIa (%)	ryzyko względne [95% CI]	wartość p*
	N = 1800	N = 1802		
<b>Złożony punkt końcowy po 30 dniach</b>				
Zdarzenia MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Krwawienie duże <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	<0,0001
<b>Składowe niedokrwienne</b>				
Zgon ze wszystkich przyczyn	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Ponowny zawał	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Ponowna rewaskularyzacja naczyń z niedokrwienia	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
Udar	0,8	0,7	1,17	0,6917

			[0,54; 2,52]	
--	--	--	--------------	--

\*Wartość p w odniesieniu do wyższości terapii.

<sup>1</sup> Poważne niepożądane zdarzenia sercowe/niedokrwienne (MACE) zdefiniowano jako wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: zgon, ponowny zawał, udar lub ponowna rewaskularyzacja naczynia z niedokrwienia.

<sup>2</sup>Krwawienie duże określono przy użyciu skali krwawień ACUITY.

### Badanie ACUITY (Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI))

Badanie ACUITY było prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniem z zastosowaniem biwalirudyny z inhibitorami GP IIb/IIIa lub bez nich (odpowiednio grupa B i C) w porównaniu ze stosowaniem niefrakcjonowanej heparyny lub enoksaparyny z inhibitorami GP IIb/IIIa u 13 819 pacjentów z dużym ryzykiem ACS.

W grupach B i C badania ACUITY zalecaną dawką biwalirudyny była początkowa dawka po randomizacji 0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie dawka 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym w trakcie angiografii lub jako zabezpieczenie kliniczne.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu PCI dodatkowo podawano biwalirudynę w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie we wlewie dożylnym zwiększano dawkę do 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę.

W grupie A badania ACUITY niefrakcjonowana heparyna lub enoksaparyna była podawana zgodnie z odpowiednimi wytycznymi w celu zabezpieczenia przed ACS u pacjentów z UA i NSTEMI. Pacjenci w grupach A i B byli także kwalifikowani do otrzymywania inhibitorów GP IIb/IIIa w pierwszym rzędzie w czasie randomizacji (przed angiografią) lub w czasie PCI. Inhibitory GP IIb/IIIa otrzymywało także 356 (7,7%) pacjentów zakwalifikowanych do grupy C.

Charakterystyka wysokiego ryzyka populacji badania ACUITY została potwierdzona w angiografii w ciągu 72 godzin w trzech leczonych grupach. Około 77% pacjentów miało nawracający skurcz naczyń, około 70% pacjentów miało dynamiczne zmiany w EKG lub podwyższone biomarkery sercowe, około 28% miało cukrzycę a około 99% pacjentów poddano angiografii w ciągu 72 godzin.

Po badaniu angiograficznym, pacjenci byli przyporządkowani: do żadnej grupy (33%), do PCI (56%) lub do CABG (11%). Jako dodatkowe leczenie przeciwwzakrzepowe w badaniu były stosowane kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel.

Pierwsza analiza i rezultaty badania ACUITY po 30 dniach i po roku dla populacji całkowitej (ITT) i pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel jak w protokole (przed angiografią lub przed wykonaniem PCI) pokazują tabele 3 i 4.

### **Tabela 3. Badanie ACUITY. Różnica w ryzyku wystąpienia złożonego punktu końcowego (dotyczącego niedokrwienia) i jego komponentów w dniu 30 i po roku dla populacji całkowitej (ITT)**

	Populacja całkowita (ITT)				
	Grupa A Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4603) %	Grupa B biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=4604) %	B-A Różnica w ryzyku (95% CI)	Grupa C Tylko biwalirudyna (N=4612) %	C-A Różnica w ryzyku (95% CI)
<b>30 dzień</b>					
Złożony punkt końcowy	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Zgon	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
Zawał mięśnia sercowego	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Nieplanowana rewaskularyzacja	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)		0,10 (-0,51, 0,72)
<b>1 rok</b>					
Złożony punkt końcowy	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Zgon	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
Zawał mięśnia sercowego	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Nieplanowana rewaskularyzacja	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabela 4. Badanie ACUITY. Różnica w ryzyku wystąpienia złożonego punktu końcowego (dotyczącego niedokrwienia) i jego komponentów w dniu 30 i po roku u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel jak w protokole\*

	Pacjenci otrzymujący kwas acetylosalicylowy i klopidogrel jak w protokole*				
	Grupa A Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=2842) %	Grupa B biwalirudyna +inhibitor GPIIb/IIIa (N=2942) %	B-A Różnica w ryzyku (95% CI)	Grupa C Tylko biwalirudyna (N=4612) %	C-A Różnica w ryzyku (95% CI)
<b>30 dzień</b>					
Złożony punkt końcowy	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Zgon	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
Zawał mięśnia sercowego	4,8	4,9	0,04 (-1,07,	4,7	-0,08 (-1,18,

			1,14)		1,02)
<b>Nieplanowana rewaskularyzacja</b>	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
<b>1 rok</b>					
<b>Złożony punkt końcowy</b>	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
<b>Zgon</b>	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
<b>Nieplanowana rewaskularyzacja</b>	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

\*klopidogrel przed angiografią lub przed PCI

Występowanie krwawień zarówno w skali ACUITY, jak i TIMI do dnia 30 dla populacji całkowitej (ITT) przedstawione jest w tabeli 6. Częstość występowania krwawień zarówno w skali ACUITY, jak i TIMI do dnia 30 dla populacji leczonej zgodnie z protokołem (PP) przedstawiona jest w tabeli 7. Wyższość biwalirudyny nad niefrakcjonowaną heparyną/enoksaparyną z inhibitorami GPIIb/IIIa w odniesieniu do krwawień zaobserwowano jedynie w grupie leczonej samą biwalirudyną.

Badanie REPLACE-2 (pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej - PCI)

Wyniki w dniu 30 uwzględniające złożone poczwórne i złożone potrójne punkty końcowe z randomizowanej, podwójnie ślepej próby przeprowadzonej w populacji ponad 6000 pacjentów poddanych PCI (REPLACE-2) są przedstawione w tabeli 5. Definicje krwawień i wyniki w badaniu REPLACE-2 przedstawia tabela 6.

**Tabela 5. Wyniki badania REPLACE-2: punkty końcowe w dniu 30 (populacja przeznaczona do leczenia i populacja leczona zgodnie z protokołem)**

Punkt końcowy	Populacja przeznaczona do leczenia		Populacja leczona zgodnie z protokołem	
	biwalirudyna (N=2994) %	heparyna + inhibitor GP IIb/IIIa (N=3008) %	biwalirudyna (N=2902) %	heparyna □ inhibitor GP IIb/IIIa (N=2882) %
Złożony poczwórny punkt końcowy	9,2	10,0	9,2	10,0
Złożony potrójny punkt końcowy*	7,6	7,1	7,8	7,1
Składowe:				
Zgon	0,2	0,4	0,2	0,4
Zawał mięśnia sercowego	7,0	6,2	7,1	6,4
Krwotok**	2,4	4,1	2,2	4,0

(na podstawie kryteriów „non-TIMI” – patrz punkt 4.8)				
Pilna rewaskularyzacja	1,2	1,4	1,2	1,3

\* po wykluczeniu składowej krwotoku. \*\*p<0,001

**Tabela 6. Częstość występowania krwawień dużych w badaniach klinicznych biwalirudyny w punkcie końcowym po 30 dniach dla populacji całkowitej (ITT)**

	biwalirudyna (%)			biwalirudyna + inhibitory GP IIb/IIIa (%)	heparyna niefrakcjonowana/enoksaparyna <sup>1</sup> + inhibitory GP IIb/IIIa (%)		
	REPLAC E-2	ACUIT Y	HORIZON S	ACUITY	REPLAC E-2	ACUIT Y	HORIZON S
	N = 2994	N = 4612	N = 1800	N = 4604	N = 3008	N = 4603	N = 1802
Krwawienie duże zgodnie z definicją w protokole	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Krwawienie duże (nie związane z CABG) według skali TIMI	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>w badaniu ACUITY enoksaparynę użyto wyłącznie jako leku porównawczego.

**Tabela 7. Badanie ACUITY; przypadki krwawień do dnia 30 dla populacji pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel jak w protokole\***

	Niefrakcjonowana heparyna/enoksaparyna +inhibitor GP IIb/IIIa (N=2842) %	Biwalirudyna +inhibitor GP IIb/IIIa (N=2924) %	Tylko biwalirudyna (N=2911) %
Skala ACUITY duże krwawienie	5,9	5,4	3,1
Skala TIMI duże krwawienie	1,9	1,9	0,8

\*kłopidogrel przed angiografią lub przed PCI

## Definicje krwawień

**W badaniu REPLACE-2** krwawienie duże definiowano jako jedno z następujących krwawień: wewnątrzczaszkowe, pozaotrzewnowe, utrata krwi wiodąca do przetoczenia co najmniej dwóch jednostek krwi całkowitej lub koncentratu krwinek czerwonych, krwawienie powodujące spadek stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl lub spadek stężenia hemoglobiny o ponad 4 g/dl (lub hematokryt 12%) bez widocznego źródła krwawienia. **W badaniu ACUITY** duże krwawienie definiowano jako jedno z następujących krwawień: wewnątrzczaszkowe, pozaotrzewnowe, śródgałkowe, gdy dostęp do miejsca krwawienia wymaga interwencji radiologicznej lub chirurgicznej,  $\geq 5$  cm średnica krwaka w punkcie nakłucia, spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 4$  g/dl bez widocznego źródła krwawienia, spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 3$  g/dl z widocznym miejscem krwawienia, konieczność wykonania powtórnej operacji z powodu krwawienia, zastosowanie transfuzji jakiegokolwiek produktu krwiopochodnego. **W badaniu HORIZONS** duże krwawienie definiowano przy użyciu skali ACUITY. Duże krwawienie w skali TIMI definiowane jako krwawienie wewnątrzczaszkowe lub spadek stężenia hemoglobiny  $\geq 5$  mg/dl.

## Trombocytopenia wywołana heparyną (HIT) oraz wywołany heparyną zespół małopłytkowości/zakrzepicy (HIT/HITTS)

Badania kliniczne, przeprowadzone na niewielkiej liczbie pacjentów, dostarczyły niewiele informacji na temat stosowania biwalirudyny u pacjentów z HIT/HITTS.

## Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym TMC-BIV-07-01 odpowiedź farmakodynamiczna mierzona za pomocą czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT – activated clotting time) była spójna z wynikami badań u osób dorosłych. Wartość ACT zwiększała się ze wzrostem stężenia biwalirudyny we wszystkich grupach pacjentów, od noworodków i starszych dzieci po osoby dorosłe. Stosunek wartości ACT do stężenia wskazuje na to, że krzywa zależności między stężeniem a odpowiedzią ma niższy kąt nachylenia u osób dorosłych w porównaniu do starszych dzieci (6 lat do < 16 lat) i młodszych dzieci (2 lata do < 6 lat), a także u starszych dzieci w porównaniu do niemowląt (31 dni do < 24 miesiące) i noworodków (narodziny do 30 dni). Modele farmakodynamiczne wskazują, że wynik ten jest powodowany faktem, że wartość wyjściowa ACT jest wyższa u noworodków i niemowląt niż u starszych dzieci. Jednak maksymalne wartości ACT są podobne we wszystkich grupach (w grupie osób dorosłych i we wszystkich grupach dzieci i młodzieży) i wynoszą około 400 sekund. W warunkach klinicznych wartości ACT u noworodków i dzieci należy traktować z ostrożnością ze względu na stopień rozwoju ich układu krwiotwórczego.

W badaniu zaobserwowano zdarzenia zakrzepowe (9/110, 8,2%) i duże krwawienia (2/110, 1,8%). Inne często zgłaszane zdarzenia niepożądane to obniżone tętno na stopie, krwotok z miejsca założenia cewnika, zaburzenia tętna oraz nudności (odpowiednio 8,2%, 7,3%, 6,4% i 5,5%). U pięciu pacjentów wystąpił spadek liczby płytek krwi (nadir)  $< 150,000$  komórek/mm<sup>3</sup> w stosunku do wartości wyjściowej, co stanowiło  $\geq 50\%$  wartości wyjściowej. We wszystkich 5 przypadkach było to związane z dodatkowymi zabiegami kardiologicznymi z zastosowaniem heparyny jako środka przeciwwzakrzepowego (n=3) lub z infekcją (n=2). Analiza danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych populacji oraz model oceny narażenia i zdarzeń niepożądanych opracowany na podstawie danych z tego badania wskazują, że u dzieci i młodzieży stosowanie dawek zalecanych dla osób dorosłych, przy stężeniach w osoczu podobnych do uzyskiwanych u osób dorosłych, wiązało się z niższym zagrożeniem zdarzeniami zakrzepowymi przy braku wpływu na zdarzenia krwotoczne (patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne biwalirudyny były oceniane i określone jako liniowe u pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej oraz u pacjentów z ACS.

### Wchłanianie

Biodostępność biwalirudyny po podaniu dożylnym jest natychmiastowa i całkowita. Średnie stężenie biwalirudyny w stanie stacjonarnym po wlewie dożylnym o stałej szybkości 2,5 mg/kg masy ciała/godzinę wynosi 12,4 µg/ml.

### Dystrybucja

Biwalirudyna szybko ulega dystrybucji do osocza i płynu pozakomórkowego. Objętość dystrybucji biwalirudyny w stanie stacjonarnym wynosi 0,1 l/kg masy ciała. Biwalirudyna nie wiąże się z białkami osocza (innymi niż trombina) ani z krwinkami czerwonymi.

### Metabolizm

Można się spodziewać katabolizmu biwalirudyny – jako peptydu – na tworzące ją aminokwasy i dalszego ponownego ich wykorzystania w puli organizmu. Biwalirudyna jest metabolizowana przez proteazy, w tym przez trombinę. Główny metabolit, powstający w wyniku rozszczepiania przez trombinę wiązania Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> w obrębie sekwencji N-terminalnej, jest nieaktywny z powodu utraty powinowactwa do katalitycznego aktywnego miejsca cząsteczki trombiny. Około 20% biwalirudyny jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem.

### Eliminacja

Model dwukompartментowy prawidłowo przedstawia profil wartości stężenia produktu w czasie po podaniu dożylnym. Wydalanie następuje w wyniku procesu pierwszego rzędu z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 25 ±12 minut u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wypadkowy klirens wynosi około 3,4± 0,5 ml/min/kg masy ciała.

### Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki biwalirudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przewiduje się przeprowadzenia takich badań, ponieważ biwalirudyna nie jest metabolizowana przez enzymy wątrobowe, takie jak izoenzymy cytochromu P-450.

### Niewydolność nerek

Ogólnoustrojowy klirens biwalirudyny zmniejsza się wraz ze spadkiem szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR). Obserwuje się podobny klirens biwalirudyny zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadkach umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek, wartość klirensu biwalirudyny ulega zmniejszeniu o około 20%, zaś u pacjentów dializowanych – o 80% (tabela 8).

**Tabela 8. Parametry farmakokinetyczne biwalirudyny u pacjentów z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek**

Czynność nerek (GFR)	Klirens (ml/min/kg masy ciała)	Okres półtrwania (minuty)
Prawidłowa (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Łagodne zaburzenia (60-89 ml/min)	3,4	22
Umiarkowane zaburzenia (30-59 ml/min)	2,7	34
Ciężkie zaburzenia (10-29 ml/min)	2,8	57
Pacjenci dializowani (poza dializą)	1,0	3,5 godziny

### Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetykę produktu u osób w podeszłym wieku oceniano w ramach badań zależności farmakokinetyki produktu od czynności nerek. Wielkość dawki dla tej grupy wiekowej powinna być określana na podstawie czynności nerek, patrz punkt 4.2.

### Płeć

Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki biwalirudyny od płci.

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa, farmakokinetyczny i farmakodynamiczny biwalirudyny w badaniu TMC-BIV-07-01 badano u 110 dzieci i młodzieży (w wieku od noworodka do < 16 lat) przechodzących przezskórne zabiegi wewnątrznaczyniowe. Podczas badania stosowano zaaprobowaną dla osób dorosłych, dostosowaną do masy ciała dawkę 0,75 mg/kg mc. w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym preparat podawano we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg mc. na godzinę. Analiza farmakokinetyczna/farmakodynamiczna wskazuje, że odpowiedź u dzieci i młodzieży jest podobna do odpowiedzi u osób dorosłych, choć znormalizowany względem masy ciała klirens biwalirudyny (ml/min/kg) był wyższy u noworodków niż u starszych dzieci i zmniejszał się wraz z rosnącym wiekiem.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania toksyczne produktu u zwierząt poddawanych wielokrotnej lub stałej ekspozycji na produkt (od 1 dnia do 4 tygodni przy ekspozycji przekraczającej do 10 razy kliniczne stężenie biwalirudyny w osoczu w stanie stacjonarnym) ograniczały się do zbyt intensywnych działań farmakologicznych. Badania porównujące wpływ dawek pojedynczych i wielokrotnych wykazały, że toksyczność produktu wiązała się głównie z czasem ekspozycji na produkt. Wszystkie objawy niepożądane, pierwotne i wtórne, wynikające z nadmiernej aktywności farmakologicznej produktu, były odwracalne. Objawy niepożądane, będące wynikiem długotrwałego stresu fizjologicznego w odpowiedzi na niehomeostatyczny stan krzepnięcia, nie występowały po krótkiej ekspozycji na produkt w odniesieniu do przypadków jego klinicznych zastosowań nawet w znacznie większych dawkach.

Biwalirudyna jest przeznaczona do krótkotrwałego stosowania i z tego względu nie ma danych dotyczących potencjalnego karcynogennego działania biwalirudyny podczas długotrwałego stosowania. Jednakże standardowe badania nie wykazały działania mutagennego czy klastogennego biwalirudyny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Następujących leków nie należy podawać przez ten sam dostęp dożylny, przez który jest podawana biwalirudyna, ponieważ może to spowodować zmętnienia roztworu, tworzenie się mikrocząsteczek lub dużych wytrąceń: alteplazy, chlorowodoru amiodaronu, amfoterycyny B, chlorowodoru chlorpromazyny, diazepamu, edysylanu prochlorperazyny, reteplazy, streptokinazy i chlorowodoru wankomycyny.

Wymienionych poniżej sześć produktów leczniczych wykazuje niezgodności z biwalirudyną zależne od dawki i stężenia. W tabeli 9 zamieszczono podsumowanie wartości stężeń związków, które wykazują zgodność bądź brak zgodności. Produkty lecznicze wykazujące niezgodność z biwalirudyną w większych stężeniach to: chlorowodorek dobutaminy, famotydyna, mleczan haloperydolu, chlorowodorek labetalolu, lorazepam i chlorowodorek prometazyny.

**Tabela 9. Produkty lecznicze wykazujące niezgodności farmaceutyczne z biwalirudyną zależne od dawki lub stężenia**

<b>Produkty lecznicze wykazujące niezgodności farmaceutyczne zależne od dawki lub stężenia</b>	<b>Wartości stężeń, przy których istnieje zgodność</b>	<b>Wartości stężeń, przy których istnieje niezgodność</b>
Chlorowodorek dobutaminy	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotydyna	2 mg/ml	10 mg/ml
Mleczan haloperydolu	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Chlorowodorek labetalolu	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Chlorowodorek prometazyny	2 mg/ml	25 mg/ml

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza tymi wymienionymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Roztwór odtworzonego leku: wykazano utrzymanie chemicznej i fizycznej stabilności roztworu do 24 godzin podczas przechowywania w temperaturze 2 – 8°C. Przechowywać w lodówce (2 – 8°C). Nie zamrażać. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, chyba że metoda otwierania / rozpuszczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik produktu ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem.

Roztwór rozcieńczony: wykazano utrzymanie chemicznej i fizycznej stabilności roztworu do 24 godzin podczas przechowywania w temperaturze 25°C. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, chyba że metoda otwierania, rozpuszczenia lub rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik produktu ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt Biwalirudyna Accord jest dostarczany w postaci liofilizowanego proszku w szklanych 10 ml fiolkach jednorazowego użytku ( z bezbarwnego szkła typu 1), zamkniętych korkiem z gumy chlorobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i z plastikowym wieczkiem typu flip-off.

Produkt jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę, 5 fiolek lub 10 fiolek  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Biwalirudyna Accord należy przygotować i podać zgodnie z zasadami aseptyki.

Do jednej fiolki produktu Biwalirudyna Accord dodać 5 ml wyjałowionej wody stosowanej do przygotowania wstrzyknieć i obracać fiolkę delikatnie do całkowitego rozpuszczenia produktu, aż roztwór będzie przezroczysty. Proces odtworzenia może zająć do 3 lub 4 minut.

Pobrać 5 ml roztworu z fiolki, a następnie dalej rozcieńczyć w 50 ml 5% roztworu glukozy do wstrzyknieć lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodowego do wstrzyknieć, tak aby uzyskać końcowe stężenie roztworu biwalirudyny 5 mg/ml.

Roztwór odtworzonego produktu lub rozcieńczony roztwór należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych lub czy nie zmienia barwy. Roztwór zawierający cząstki stałe lub ze zmienioną barwą nie nadaje się do użytku.

Roztwór odtworzonego produktu lub rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do żółtawego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, HA1 4HF Middlesex  
Wielka Brytania

## 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23487

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

13.10.2016r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.10.2016r.