

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bivalirudina Cipla 250 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 250 mg di bivalirudina.

Dopo ricostituzione, 1 ml contiene 50 mg di bivalirudina.

Dopo diluizione, 1 ml contiene 5 mg di bivalirudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bivalirudina Cipla è indicato come anticoagulante in pazienti adulti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI), inclusi i pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario.

Bivalirudina Cipla è anche indicato per il trattamento di pazienti adulti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI) nel caso di intervento di urgenza ed immediato.

Bivalirudina Cipla deve essere somministrato con acido acetilsalicilico e clopidogrel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Bivalirudina Cipla deve essere somministrato da un medico esperto nella terapia intensiva coronarica o nelle procedure invasive coronariche.

Posologia

Pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI), inclusi pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a PCI primario

La dose raccomandata di bivalirudina per pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) consiste in un bolo endovenoso di 0,75 mg/kg peso corporeo, seguito immediatamente da un'infusione endovenosa di 1,75 mg/kg peso corporeo/ora per almeno la durata dell'intervento. L'infusione di 1,75 mg/kg peso corporeo/ora può

essere continuata fino a 4 ore dopo l'intervento coronarico percutaneo e a una dose ridotta di 0,25 mg/kg peso corporeo/ora per altre 4-12 ore, se clinicamente necessario. In pazienti con STEMI, l'infusione di 1,75 mg/kg peso corporeo/ora deve essere continuata fino a 4 ore dopo l'intervento coronarico percutaneo e proseguita a una dose ridotta di 0,25 mg/kg peso corporeo/ora per altre 4-12 ore, se clinicamente necessario (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'intervento coronarico percutaneo primario per i segni e i sintomi coerenti con ischemia miocardica.

Pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI)

La dose iniziale raccomandata di bivalirudina nei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA) in solo trattamento farmacologico consiste in un bolo endovenoso di 0,1 mg/kg seguito da un'infusione di 0,25 mg/kg/ora. I pazienti destinati al solo trattamento farmacologico possono proseguire l'infusione di 0,25 mg/kg/ora fino a 72 ore.

Se i pazienti in solo trattamento farmacologico vengono sottoposti all'intervento coronarico percutaneo (PCI) deve essere somministrato un bolo addizionale di 0,5 mg/kg di bivalirudina prima dell'intervento e la velocità di infusione durante l'intervento deve essere aumentata a 1,75 mg/kg/ora.

Dopo l'intervento coronarico percutaneo (PCI), la dose ridotta di infusione di 0,25 mg/kg/ora può essere ripresa da 4 a 12 ore se clinicamente necessario.

Per i pazienti in cui si procede ad un intervento di bypass aorto-coronarico (CABG) senza circolazione extracorporea, l'infusione endovenosa di bivalirudina deve essere continuata per il tempo dell'intervento. Proprio prima dell'intervento deve essere somministrato un bolo di 0,5 mg/kg seguito da un'infusione endovenosa di 1,75 mg/kg/h per la durata dell'intervento.

Per i pazienti sottoposti ad un intervento di bypass aorto-coronarico (CABG) con circolazione extracorporea, l'infusione endovenosa di bivalirudina deve essere continuata fino ad un'ora prima dell'intervento, dopo la quale l'infusione deve essere interrotta ed il paziente trattato con eparina non frazionata (UFH).

Per garantire la somministrazione appropriata di bivalirudina, il prodotto completamente disciolto, ricostituito e diluito deve essere miscelato attentamente prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La dose in bolo deve essere somministrata con una rapida iniezione endovenosa in modo tale che l'intero bolo raggiunga il paziente prima dell'inizio dell'intervento.

Le linee per l'infusione endovenosa devono essere caricate con bivalirudina per garantire la continuità dell'infusione del medicinale dopo la somministrazione del bolo.

La dose dell'infusione deve essere iniziata immediatamente dopo la somministrazione della dose in bolo, in modo tale da assicurare la somministrazione al paziente prima dell'intervento, e deve essere continuata senza interruzione per la durata dell'intervento. La sicurezza e l'efficacia di una dose in bolo di bivalirudina senza la successiva infusione non sono state valutate e questa non è raccomandata anche se è previsto un intervento coronarico percutaneo (PCI) breve.

Un aumento del tempo di coagulazione attivato (ACT) può essere utilizzato per indicare che un paziente ha ricevuto bivalirudina.

I valori di ACT 5 minuti dopo un bolo di bivalirudina sono in media 365 ± 100 secondi. Se l'ACT a 5 minuti è inferiore a 225 secondi, una seconda dose in bolo di 0,3 mg/kg deve essere somministrata.

Quando il valore di ACT è superiore a 225 secondi non è più necessario alcun controllo a condizione che la dose per infusione di 1,75 mg/kg/h sia somministrata in modo appropriato.

Quando si osserva un aumento insufficiente dell'ACT, è necessario considerare la possibilità di errore nel trattamento, ad esempio la miscelazione inadeguata di bivalirudina, oppure guasti delle apparecchiature per la somministrazione endovenosa.

L'introduttore arterioso può essere rimosso 2 ore dopo la sospensione dell'infusione della bivalirudina senza monitoraggio dell'anticoagulazione.

Uso con altra terapia anticoagulante

Nei pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo primario (PCI), la terapia aggiuntiva pre-ospedaliera deve includere clopidogrel e può includere precedentemente la somministrazione di eparina non frazionata (UFH) (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti possono iniziare l'assunzione di bivalirudina 30 minuti dopo la sospensione dell'eparina non frazionata somministrata per via endovenosa, o 8 ore dopo la sospensione dell'eparina a basso peso molecolare somministrata per via sottocutanea.

Bivalirudina può essere usato congiuntamente ad un inibitore GP IIb/IIIa. Per ulteriori informazioni relative all'uso di bivalirudina con o senza inibitore GP IIb/IIIa, vedere paragrafo 5.1.

Danno renale

Bivalirudina Cipla è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) <30 ml/min) e in pazienti dipendenti dalla dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, la dose destinata alla SCA (0,1 mg/kg in bolo e 0,25 mg/kg/ora per infusione) non deve essere titolata.

I pazienti con danno renale moderato (VFG 30-59 ml/min) sottoposti a PCI (trattati con bivalirudina per SCA o no) devono ricevere l'infusione ad una velocità ridotta a 1,4 mg/kg/ora. La dose in bolo non deve essere modificata dalla posologia precedentemente descritta al paragrafo SCA o PCI sopra.

I pazienti con danno renale devono essere monitorati attentamente per i segni clinici di sanguinamento durante l'intervento coronarico percutaneo (PCI), poiché l'eliminazione di bivalirudina è ridotta in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Se il tempo di coagulazione attivato (ACT) di 5 minuti è inferiore a 225 secondi, deve essere somministrata una seconda dose in bolo di 0,3 mg/kg e l'ACT deve essere ricontrollato 5 minuti dopo la somministrazione della seconda dose in bolo.

Qualora si osservasse un aumento insufficiente dell'ACT, è necessario considerare la possibilità di errore nel trattamento, ad esempio la miscelazione inadeguata di bivalirudina oppure guasti delle apparecchiature per la somministrazione endovenosa.

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti delle dosi. Studi di farmacocinetica indicano che il metabolismo epatico della bivalirudina è limitato, e di conseguenza la sicurezza e l'efficacia di bivalirudina non sono state oggetto di studi specifici in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione anziana

È necessario esercitare maggiore cautela negli anziani a causa dell'alto rischio di sanguinamenti associati alla ridotta funzionalità renale correlata all'età. In questo gruppo di età, gli aggiustamenti della dose devono basarsi sulla funzionalità renale.

Pazienti pediatrici

Al momento non vi sono indicazioni per l'uso di bivalirudina nei bambini di età inferiore a 18 anni e non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

Bivalirudina Cipla deve essere somministrato per via endovenosa.

Bivalirudina deve essere inizialmente ricostituito per fornire una soluzione di 50 mg/ml di bivalirudina.

Il prodotto ricostituito deve essere poi ulteriormente diluito in un volume totale di 50 ml per dare una soluzione di 5 mg/ml di bivalirudina.

Il prodotto ricostituito e diluito deve essere miscelato completamente prima della somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Bivalirudina Cipla è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o alle irudine.
- Sanguinamento attivo o aumento del rischio di sanguinamento a causa di disordini della emostasi e/o disordini irreversibili della coagulazione
- Ipertensione grave non controllata
- Endocardite batterica subacuta
- Danno renale grave (VFG < 30 ml/min) e in pazienti dipendenti dalla dialisi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bivalirudina non è indicata per l'uso intramuscolare. Non somministrare per via intramuscolare.

Emorragia

I pazienti devono essere posti sotto attenta osservazione per eventuali sintomi o segni di sanguinamento durante il trattamento, in particolare se la bivalirudina è associata ad un altro anticoagulante (vedere paragrafo 4.5). Sebbene la maggior parte dei casi di sanguinamento associati alla bivalirudina avvengano nella sede dell'iniezione arteriosa in pazienti sottoposti a PCI, un'emorragia può avvenire in qualunque sede durante la terapia. Diminuzioni inspiegate dell'ematocrito, dell'emoglobina o della pressione sanguigna possono indicare un'emorragia. In caso si osservi o si sospetti un'emorragia è necessario interrompere il trattamento.

Non è noto alcun antidoto alla bivalirudina, ma il suo effetto si esaurisce rapidamente ($T_{1/2}$ 35-40 minuti).

infusioni prolungate di bivalirudina alle dosi raccomandate post PCI non sono risultate associate a un aumento del tasso di sanguinamento (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con inibitori piastrinici o anticoagulanti

Si prevede che l'uso associato di medicinali anticoagulanti aumenti il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.5). Quando la bivalirudina è associata ad un inibitore piastrinico o ad un farmaco anticoagulante, è necessario monitorare regolarmente i parametri clinici e biologici dell'emostasi.

Nei pazienti che assumono warfarin e che sono trattati con bivalirudina si deve considerare il monitoraggio dei valori di INR (Rapporto internazionale normalizzato), per controllare che ritorni ai livelli pretrattamento, dopo l'interruzione della terapia con bivalirudina.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità di tipo allergico sono state riportate non comunemente ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$) negli studi clinici. Le preparazioni necessarie per fronteggiare tale eventualità devono essere approntate. I pazienti devono essere istruiti sui primi segni di reazioni di ipersensibilità comprendenti eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, oppressione toracica, dispnea sibilante, ipotensione e anafilassi. In caso di shock, devono essere rispettati gli standard medici attuali previsti per il trattamento degli shock. Anafilassi, incluso un caso di shock anafilattico con esito fatale, è stata riscontrata molto raramente ($\leq 1/10.000$) nell'esperienza successiva alla commercializzazione (vedere paragrafo 4.8).

La comparsa in corso di trattamento di anticorpi contro bivalirudina è rara e non è stata associata all'evidenza clinica di reazioni allergiche o anafilattiche. Deve essere usata cautela in pazienti trattati precedentemente con lepirudina e che abbiano sviluppato anticorpi verso la stessa.

Trombosi da stent acuta

La trombosi da stent acuta (<24 ore) è stata osservata in pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo primario (PCI) ed è stata gestita mediante rivascolarizzazione del vaso target (TVR) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). La maggior parte di questi casi non ha avuto esito fatale. L'aumento del rischio di trombosi da stent acuta è stato osservato nelle prime 4 ore successive alla conclusione della procedura nei pazienti che hanno interrotto l'infusione di bivalirudina a fine procedura o che hanno continuato l'infusione alla dose ridotta di 0,25 mg/kg peso corporeo/ora (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono rimanere per almeno 24 ore in una struttura in grado di gestire le complicanze ischemiche e devono essere attentamente monitorati dopo l'intervento

coronarico percutaneo primario (PCI) per segni e sintomi coerenti con ischemia miocardica.

Brachiterapia

La formazione intraprocedurale di un trombo è stata osservata durante procedure di gamma-brachiterapia con bivalirudina.

Bivalirudina Cipla deve essere usato con cautela durante le procedure di beta-brachiterapia.

Eccipiente

Bivalirudina Cipla contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati eseguiti studi sull'interazione con inibitori piastrinici, compreso l'acido acetilsalicilico, la ticlopidina, il clopidogrel, l'abciximab, l'eptifibatide o il tirofiban. I risultati non suggeriscono interazioni farmacodinamiche con questi medicinali.

Per quanto noto sul loro meccanismo d'azione, dall'uso combinato di medicinali anti-coagulanti (eparina, warfarin, trombolitici o agenti antiplastrinici) ci si può attendere un aumentato rischio di sanguinamento.

In ogni caso, quando la bivalirudina è combinata con un inibitore piastrinico o con un anticoagulante, i parametri clinici e biologici dell'emostasi devono essere regolarmente monitorati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o ci sono dati limitati provenienti dall'uso di bivalirudina in donne in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Bivalirudina Cipla non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con bivalirudina.

Allattamento

Non è noto se bivalirudina sia escreta nel latte materno. Bivalirudina deve essere somministrata con cautela in madri che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bivalirudina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

- Le reazioni avverse gravi e fatali più frequenti sono emorragia maggiore (sanguinamento nel sito di accesso e nei siti non di accesso, compresa l'emorragia intracranica) e ipersensibilità, compreso lo shock anafilattico. Trombosi delle arterie coronariche, trombosi da stent coronarico con infarto miocardico e trombosi da catetere sono state riportate raramente. Errori nella somministrazione possono portare a trombosi con esito fatale.
- Nei pazienti trattati con warfarin, il valore INR aumenta in conseguenza della somministrazione di bivalirudina.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse per bivalirudina segnalate dagli studi clinici HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 e dall'esperienza post-marketing sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella Tabella 1.

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco per bivalirudina segnalate dagli studi clinici HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000 <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Riduzione dei valori dell'emoglobina	Trombocitopenia Anemia	Aumento di INR ^d	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità, inclusi reazione anafilattica e shock, inclusi casi con esito fatale		
Patologie del sistema nervoso			Cefalea	Emorragia intracranica	
Patologie dell'occhio				Emorragia intraoculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Emorragia auricolare	
Patologie cardiache				Infarto miocardico, tamponamento cardiaco, emorragia pericardica, trombosi arteriosa coronarica, angina pectoris,	

				bradicardia, tachicardia ventricolare, dolore toracico	
Patologie vascolari	Emorragia minore in qualsiasi sito	Emorragia maggiore in qualsiasi sito	Ematoma, Ipotensione	Trombosi da stent coronarico, inclusi casi con esito fatale ^c , trombosi, inclusi casi con esito fatale, fistola arterovenosa, trombosi da catetere, pseudoaneurisma vascolare	Sindrome compartimentale ^{a, b}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi, emottisi, emorragia faringea	Emorragia polmonare, dispnea ^a	
Patologie gastrointestinali			Emorragia gastrointestinale (includere ematemesi, melena, emorragia esofagea, emorragia anale), emorragia retroperitoneale, emorragia gengivale, nausea	Emorragia peritoneale, ematoma retroperitoneale, vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ecchimosi		Eruzione cutanea, orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Dolore alla schiena, dolore inguinale	
Patologie renali e urinarie			Ematuria		
Patologie		Emorragia		Reazioni	

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		nella sede di accesso, ematoma nella sede dell'iniezione nel vaso ≥ 5 cm, ematoma nella sede dell'iniezione nel vaso < 5 cm		nella sede dell'iniezione e (fastidio in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione)	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Lesione da riperfusione (senza riflesso o con riflesso lento), contusione	

^a. Reazioni avverse al farmaco identificate nell'esperienza post-marketing

^b. La sindrome compartimentale è stata segnalata come una complicanza dell'ematoma dell'avambraccio dopo la somministrazione di bivalirudina mediante l'accesso radiale nell'esperienza post-marketing

^c. Ulteriori particolari relativi alla trombosi da stent coronarico sono fornite nel paragrafo 4.8: Lo Studio HORIZONS (Pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario). Per istruzioni relative al monitoraggio della trombosi da stent acuta vedere paragrafo 4.4.

^d. Il paragrafo 4.4 descrive le precauzioni per il monitoraggio dell'INR in caso di somministrazione concomitante di bivalirudina e warfarin.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Emorragia

In tutti gli studi clinici i dati sul sanguinamento sono stati raccolti separatamente dalle reazioni avverse e sono riepilogati nella Tabella 6 con le definizioni di sanguinamento utilizzate per ciascuno studio.

Studio HORIZONS (Pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario)

Piastrine, sanguinamento e coagulazione

Nello studio HORIZONS, si sono verificati comunemente sia sanguinamento maggiore che minore ($\geq 1/100$ e $< 1/10$). L'incidenza di sanguinamento maggiore e minore è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a quelli trattati con eparina più un inibitore GP IIb/IIIa. L'incidenza di sanguinamento maggiore è illustrata nella Tabella 6. Il sanguinamento maggiore si è verificato più spesso nella sede di iniezione dell'introduttore. L'evento più frequente è stato un ematoma di < 5 cm nella sede di iniezione.

Nello studio HORIZONS, la trombocitopenia è stata riferita in 26 (1,6%) dei pazienti trattati con bivalirudina e in 67 (3,9%) dei pazienti trattati con eparina più un inibitore GP IIb/IIIa. Tutti questi pazienti trattati con bivalirudina hanno ricevuto in concomitanza acido acetilsalicylico, tutti, ad eccezione di uno, hanno ricevuto clopidogrel e 15 hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa.

Studio ACUITY (Pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI))

Le seguenti reazioni avverse sono basate su uno studio clinico con bivalirudina in 13.819 pazienti con SCA; 4.612 erano randomizzati a bivalirudina da sola, 4.604 erano randomizzati a bivalirudina più inibitore GP IIb/IIIa e 4.603 erano randomizzati a eparina non frazionata o enoxaparina più inibitore GP IIb/IIIa.

Le reazioni avverse sono state più frequenti nei pazienti di sesso femminile e nei pazienti con più di 65 anni di età sia nel gruppo trattato con bivalirudina sia nel gruppo di riferimento trattato con eparina, rispetto ai pazienti di sesso maschile o più giovani.

Circa il 23,3 % dei pazienti che hanno ricevuto bivalirudina ha presentato almeno un evento avverso ed il 2,1 % ha presentato una reazione avversa al farmaco. Le reazioni avverse per bivalirudina sono elencate attraverso la classificazione per sistemi e organi nella Tabella 1.

Piastrine, sanguinamento e coagulazione

Nello studio ACUITY i dati relativi al sanguinamento sono stati raccolti separatamente dalle reazioni avverse.

Sanguinamento maggiore nello studio è stato definito come uno dei seguenti: intracranico, retroperitoneale, intraoculare, emorragia nel sito di accesso che ha richiesto intervento radiologico o chirurgico, ematoma di diametro ≥ 5 cm nella sede della iniezione, riduzione della concentrazione di emoglobina di ≥ 4 g/dl senza una fonte evidente di sanguinamento, riduzione della concentrazione di emoglobina di ≥ 3 g/dl con una fonte evidente di sanguinamento, ripetuto intervento per sanguinamento o uso di qualsiasi trasfusione di prodotto ematico. Casi di sanguinamento minore sono stati definiti in presenza di qualsiasi evento emorragico osservato che non avesse i criteri di un sanguinamento maggiore. Casi di sanguinamento minore sono stati molto comuni ($\geq 1/10$), casi di sanguinamento maggiore sono stati comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

I tassi di sanguinamento maggiore sono illustrati nella Tabella 6 per la popolazione ITT (intent-to-treat) e nella Tabella 7 per la popolazione PP (per protocol) (pazienti che hanno ricevuto clopidogrel e acido acetilsalicilico). Sia i casi di sanguinamento maggiore che i casi di sanguinamento minore sono risultati significativamente meno frequenti con la sola bivalirudina rispetto ai gruppi trattati con eparina in associazione ad un inibitore GP IIb/IIIa e con bivalirudina più inibitore GP IIb/IIIa. Simili riduzioni nel sanguinamento sono state osservate nei pazienti trasferiti a bivalirudina da terapie a base di eparina (N = 2.078).

I casi di sanguinamento maggiore si sono verificati più frequentemente nella sede di iniezione dell'introduttore. Si sono osservate altre sedi di sanguinamento meno frequenti, con una frequenza $> 0,1\%$ (non comune): sanguinamento in "altre sedi" di iniezione, retroperitoneale, gastrointestinale, nell'orecchio, nel naso o nella gola.

La trombocitopenia è stata riferita in 10 pazienti trattati con bivalirudina che hanno partecipato allo studio ACUITY (0,1%). La maggior parte di questi pazienti hanno ricevuto acido acetilsalicilico e clopidogrel concomitanti, e 6 dei 10 pazienti hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa. La mortalità fra questi pazienti è risultata zero.

Studio REPLACE-2 (Pazienti sottoposti a PCI)

I seguenti dati sono basati su uno studio clinico di bivalirudina in 6.000 pazienti sottoposti a PCI, la metà dei quali è stata trattata con bivalirudina (REPLACE-2). Gli eventi avversi sono stati più frequenti nei pazienti di sesso femminile e nei pazienti con più di 65 anni di età sia nel gruppo trattato con bivalirudina sia nel gruppo di riferimento trattato con eparina, rispetto ai pazienti di sesso maschile o più giovani.

Circa il 30% dei pazienti che hanno ricevuto la bivalirudina ha presentato almeno un evento avverso ed il 3% ha presentato una reazione avversa al farmaco. Le reazioni avverse per bivalirudina sono elencate nella Tabella 1 secondo la classificazione per sistemi e organi.

Piastrine, sanguinamento e coagulazione

I dati sul sanguinamento nello studio clinico REPLACE-2 sono stati raccolti separatamente rispetto agli altri eventi avversi. I tassi di sanguinamento maggiore per la popolazione ITT (intent-to-treat) sono illustrati nella Tabella 6.

Casi di sanguinamento maggiore sono stati definiti in presenza di: emorragia endocranica, emorragia retroperitoneale, perdita di sangue con conseguente trasfusione di almeno due sacche di sangue intero o globuli rossi impaccati, o sanguinamento con conseguente calo di emoglobina maggiore di 3 g/dl, o calo di emoglobina >4 g/dl (o calo 12% dell'ematocrito) senza identificazione di una sede di sanguinamento. Casi di emorragia minore sono stati definiti in presenza di qualsiasi evento emorragico osservato che non avesse i criteri di un'emorragia maggiore. Casi di sanguinamento minore sono stati molto comuni ($\geq 1/10$), casi di sanguinamento maggiore sono stati comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Sia i casi di sanguinamento minore che i casi di sanguinamento maggiore sono risultati significativamente meno frequenti con bivalirudina rispetto ai gruppi trattati con eparina in associazione ad un inibitore GP IIb/IIIa. I casi di sanguinamento maggiore si sono verificati più frequentemente nella sede di iniezione dell'introduttore. Si sono osservate altre sedi di sanguinamento meno frequenti, con una frequenza >0,1% (non comune): sanguinamento in "altre sedi" di iniezione, retroperitoneale, gastrointestinale, nell'orecchio, nel naso o nella gola.

Nello studio REPLACE-2, la trombocitopenia si è verificata in 20 pazienti trattati con bivalirudina (0,7%). La maggior parte di questi pazienti hanno ricevuto acido acetilsalicilico e clopidogrel concomitanti, e 10 dei 20 pazienti hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa. La mortalità fra questi pazienti è risultata zero.

Eventi cardiaci acuti

Studio HORIZONS (Pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario)

Le seguenti reazioni avverse sono basate su uno studio clinico di bivalirudina in pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario: 1.800 pazienti sono stati randomizzati per ricevere bivalirudina in monoterapia, 1.802 sono stati randomizzati per ricevere eparina più l'inibitore GP IIb/IIIa. Reazioni avverse gravi sono state riferite più spesso nel gruppo trattato con eparina più inibitore GP IIb/IIIa rispetto al gruppo trattato con bivalirudina.

Un totale di 55,1% dei pazienti trattati con bivalirudina hanno avuto almeno un evento avverso e 8,7% hanno avuto una reazione avversa al farmaco. Le reazioni avverse per bivalirudina sono elencate secondo classificazione per sistemi ed organi nella Tabella 1. L'incidenza di trombosi da stent entro le prime 24 ore è risultata 1,5% nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a 0,3% nei pazienti trattati con eparina non frazionata

(UFH) più inibitore GP IIb/IIIa ($p=0,0002$). Due decessi si sono verificati dopo la trombosi da stent acuta, 1 in ciascun braccio dello studio. L'incidenza di trombosi da stent tra 24 ore e 30 giorni è stata 1,2% nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a 1,9% nei pazienti trattati con UFH più inibitore GP IIb/IIIa ($p=0,1553$). Un totale di 17 morti si è verificato dopo la trombosi da stent subacuta, 3 nel braccio trattato con bivalirudina e 14 nel braccio trattato con UFH più inibitore GP IIb/IIIa. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi di trombosi da stent tra i bracci di trattamento a 30 giorni ($p=0,3257$) e 1 anno ($p=0,7754$).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono stati riferiti casi di sovradosaggio per somministrazione sino a 10 volte la dose raccomandata. Sono state inoltre segnalate dosi singole in bolo di bivalirudina fino a 7,5 mg/kg. Il sanguinamento è stato osservato in alcuni casi riferiti di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, il trattamento con bivalirudina deve essere immediatamente interrotto ed il paziente deve essere controllato molto attentamente per eventuali segni di sanguinamento.

In caso di sanguinamento maggiore, il trattamento con bivalirudina deve immediatamente essere interrotto. Non è noto alcun antidoto per la bivalirudina, tuttavia la bivalirudina è emodializzabile.

5. PROPRIETA' MEDICINALELOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombinici, inibitori diretti della trombina, codice ATC: B01AE06.

Meccanismo d'azione

Bivalirudina Cipla contiene bivalirudina, un inibitore diretto e specifico della trombina che si lega sia al sito catalitico sia all'esosito che lega gli anioni della trombina sia in fase liquida che legata al coagulo.

La trombina svolge un ruolo centrale nel processo trombotico, in quanto agisce scindendo il fibrinogeno in monomeri di fibrina e attivando la conversione del Fattore XIII a Fattore XIIIa, permettendo che la fibrina sviluppi una rete con legami incrociati covalenti che stabilizza il trombo. La trombina inoltre attiva i Fattori V e VIII, promuovendo un'ulteriore generazione di trombina, ed attiva le piastrine, stimolando l'aggregazione ed il rilascio del contenuto dei granuli.

La bivalirudina inibisce ognuno di questi effetti della trombina.

Il legame della bivalirudina con la trombina, e quindi la sua attività, è reversibile poiché la trombina scinde lentamente il legame Arg3-Pro4 della bivalirudina, con conseguente ripresa della funzionalità del sito attivo della trombina. Quindi, la bivalirudina inizialmente funge da inibitore completo non-competitivo della trombina, ma si trasforma con il tempo in un inibitore competitivo, permettendo a molecole di trombina inizialmente inibite di interagire con altri substrati della coagulazione e, se necessario, di consentire la coagulazione.

Studi *in vitro* hanno indicato che la bivalirudina inibisce sia la trombina solubile (libera) sia la trombina legata al coagulo. La bivalirudina rimane attiva e non è neutralizzata dai prodotti della reazione di rilascio piastrinico.

Studi *in vitro* hanno inoltre indicato che la bivalirudina prolunga il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di trombina (TT) e il tempo di protrombina (PT) del normale plasma umano in modo concentrazione dipendente e che la bivalirudina non induce una risposta di aggregazione piastrinica quando è cimentata con i sieri di pazienti con una storia di sindrome di Trombocitopenia/Trombosi indotte dall'eparina (HIT/HITTS).

In volontari sani ed in pazienti, la bivalirudina mostra una attività anticoagulante dipendente dalla concentrazione e dalla dose, come evidenziato dal prolungamento di ACT, aPTT, PT, INR e TT. La somministrazione endovenosa di bivalirudina produce in pochi minuti un effetto anticoagulante misurabile.

Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di bivalirudina possono essere valutati usando misure di anticoagulazione fra cui l'ACT. Il valore dell'ACT è correlato positivamente con la concentrazione nel plasma e con la dose di bivalirudina somministrata. I dati ottenuti in 366 pazienti indicano che l'ACT non è influenzato da un trattamento concomitante con un inibitore GP IIb/IIIa.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici è stato dimostrato che bivalirudina è in grado di svolgere un'adeguata funzione anticoagulante durante le procedure di PCI.

Studio HORIZONS (Pazienti con STEMI sottoposti a PCI primario)

Lo studio HORIZONS era uno studio prospettivo, a due bracci di trattamento, in singolo cieco, randomizzato, multicentrico per stabilire la sicurezza e l'efficacia di bivalirudina in pazienti con STEMI sottoposti a strategia di PCI primario, con impianto di stent, con impiego di stent (TAXUS™) a eluizione di paclitaxel a lento rilascio o stent (Express2™) in metallo non rivestito altrimenti identico. In totale, sono stati randomizzati 3.602 pazienti per ricevere o bivalirudina (1.800 pazienti) o eparina non frazionata più un inibitore GP IIb/IIIa (1.802 pazienti). Tutti i pazienti hanno ricevuto acido acetilsalicilico e clopidogrel, con il doppio dei pazienti (circa il 64%) che ha ricevuto una dose di carico di 600 mg di clopidogrel rispetto ad una dose di carico di 300 mg di clopidogrel.

Circa 66% dei pazienti erano stati precedentemente trattati con eparina non frazionata.

La dose di bivalirudina utilizzata nello studio HORIZONS era uguale a quella usata nello studio REPLACE-2 (0,75 mg/kg in bolo seguiti da un'infusione di 1,75 mg/kg peso corporeo/ora). Un totale di 92,9% dei pazienti trattati è stato sottoposto a PCI primaria come strategia di trattamento primaria.

L'analisi e i risultati dello studio HORIZONS a 30 giorni per la popolazione complessiva (ITT) sono illustrati nella Tabella 2. I risultati ad 1 anno erano coerenti con i risultati a 30 giorni.

Le definizioni di sanguinamento e gli esiti dello studio HORIZONS sono illustrati nella Tabella 6.

Tabella 2 Risultati dello studio HORIZONS a 30 giorni (popolazione ITT, intent-to-treat)

Endpoint	Bivalirudina (%)	Eparina non frazionata + inibitore GP IIb/IIIa (%)	Rischio relativo [95% CI]	Valore p*
	N = 1800	N = 1802		
Composito 30 giorni				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Sanguinamento maggiore ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Componenti ischemiche				
Morte dovuta a tutte le cause	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarto	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Rivascolarizzazione vaso target in caso di ischemia	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Ictus	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*p-valore superiorità.

1 MACE (Major Adverse Cardiac/Ischaemic Events) è stato definito come l'insorgenza di uno qualsiasi dei seguenti: morte, reinfarto, ictus o rivascolarizzazione del vaso target (TVR) in caso di ischemia.

2 Il sanguinamento maggiore è stato definito utilizzando la scala di sanguinamento ACUITY.

Studio ACUITY (Pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI))

Lo studio ACUITY era uno studio prospettico, randomizzato aperto, di bivalirudina con o senza inibitore GP IIb/IIIa (Braccio B e C rispettivamente) verso eparina non frazionata o enoxaparina con inibitore GP IIb/IIIa (Braccio A) in 13.819 pazienti SCA ad alto rischio.

Nei Bracci B e C dello studio ACUITY, la dose raccomandata di bivalirudina era un bolo iniziale endovenoso post-randomizzazione di 0,1 mg/kg seguito da un'infusione endovenosa continua di 0,25 mg/kg/h durante l'angiografia o come da esigenze cliniche.

Per i pazienti sottoposti a PCI, è stato somministrato un bolo endovenoso addizionale di 0,5 mg/kg di bivalirudina e la velocità di infusione endovenosa è stata aumentata a 1,75 mg/kg/h.

Nel Braccio A dello studio ACUITY, è stata somministrata UFH o enoxaparina in accordo con le relative linee guida per il trattamento di SCA in pazienti con UA e NSTEMI. Pazienti nel Braccio A e B sono stati inoltre randomizzati per ricevere un inibitore GP IIb/IIIa sia prima del tempo di randomizzazione (prima dell'angiografia) sia al momento della PCI. Un totale di 356 (7,7%) dei pazienti randomizzati al Braccio C hanno anche ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa.

Le caratteristiche dei pazienti ad alto rischio della popolazione dello studio ACUITY che hanno richiesto un'angiografia entro 72 ore sono state bilanciate attraverso i 3 bracci di trattamento. Approssimativamente il 77% dei pazienti presentava ischemia ricorrente, circa il 70% presentava modificazioni dinamiche dell'ECG o aumentati biomarcatori cardiaci, circa il 28% era affetto da diabete ed approssimativamente il 99% dei pazienti è stato sottoposto ad angiografia entro 72 ore.

Dopo la valutazione angiografica, i pazienti sono stati passati ad altro trattamento medico (33%), PCI (56%) o CABG (11%). La terapia addizionale antiplastrinica utilizzata nello studio includeva acido acetilsalicilico e clopidogrel.

L'analisi primaria e i risultati per lo studio ACUITY a 30 giorni e 1 anno per la popolazione (ITT) complessiva e per i pazienti che hanno ricevuto acido acetilsalicilico o clopidogrel secondo il protocollo (pre-angiografia o pre-PCI) sono riportati nelle Tabelle 3 e 4.

Tabella 3 Studio ACUITY; differenze di rischio al giorno 30 e 1 anno per l'endpoint composito ischemico ed i suoi componenti per la popolazione (ITT) complessiva

	Popolazione (ITT) complessiva				
	Braccio A UFH/enox + inibitore GP IIb/IIIa (N=4.603) %	Braccio B bival + inibitore GP IIb/IIIa (N=4.604) %	B - A Diff. rischio (95% IC)	Braccio C bival da sola (N=4.612) %	C - A Diff. rischio (95% IC)
Giorno 30					
Composito ischemico	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Morte	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
IM	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Rivasc. non pianificata	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 anno					
Composito ischemico	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Morte	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
IM	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Rivasc. non	8,1	8,8	0,78	8,4	0,37

pianificata			(-0,36, 1,92)		(-0,75, 1,50)
-------------	--	--	---------------	--	---------------

Tabella 4 Studio ACUITY; differenza di rischio al giorno 30 e 1 anno per l'endpoint composito ischemico ed i suoi componenti per i pazienti che hanno ricevuto acido acetilsalicilico e clopidogrel secondo il protocollo*

	Pazienti che hanno ricevuto acido acetilsalicilico e clopidogrel secondo il protocollo				
	Braccio A UFH/enox + inibitore GP IIb/IIIa (N=2842) %	Braccio B bival + inibitore GP IIb/IIIa (N=2924) %	B - A Diff. rischio (95% IC)	Braccio C bival da sola (N=2911) %	C - A Diff. rischio (95% IC)
Giorno 30					
Composito ischemico	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Morte	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	0,14 (-0,72, 0,45)
IM	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Rivasc. non pianificata	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 anno					
Composito ischemico	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Morte	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
IM	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Rivasc. non pianificata	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*clopidogrel pre-angiografia o pre-PCI

L'incidenza degli eventi di sanguinamento secondo entrambe le scale ACUITY e TIMI fino al giorno 30 per la popolazione ITT (intent-to-treat) è riportata nella Tabella 6. L'incidenza degli eventi di sanguinamento secondo entrambe le scale ACUITY e TIMI fino al giorno 30 per la popolazione PP (per protocollo) è riportata nella Tabella 7. Il vantaggio della bivalirudina rispetto a eparina non frazionata (UFH)/enoxaparina più inibitore GP IIb/IIIa in termini di eventi di sanguinamento è stato osservato solo nel braccio trattato con bivalirudina in monoterapia.

Studio REPLACE-2 (Pazienti sottoposti a PCI)

I risultati al giorno 30 basati su endpoint quadrupli e tripli da uno studio randomizzato in doppio cieco effettuato su più di 6.000 pazienti sottoposti a PCI (REPLACE-2), sono riportati nella Tabella 5. Le definizioni di sanguinamento e gli esiti dello studio REPLACE-2 sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 5 Risultati dello studio REPLACE-2: endpoint a 30 giorni (popolazioni ITT e PP)

Endpoint	Intent-to-treat		Pre-protocol	
	Bivalirudina (N=2994) %	Eparina + inibitore GP IIb/IIIa	Bivalirudina (N=2902) %	Eparina + inibitore GP IIb/IIIa

		(N=3008) %		(N=2882) %
Endpoint quadruplo	9,2	10,0	9,2	10,0
Endpoint triplo*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componenti				
Morte	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarto miocardico	7,0	6,2	7,1	6,4
Sanguinamento maggiore** (basato su criteri non coincidenti con i criteri TIMI - vedere paragrafo 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Rivascolarizzazioni urgenti	1,2	1,4	1,2	1,3

* con l'esclusione della componente: sanguinamento maggiore. **p<0,001

Tabella 6 Tassi di sanguinamento maggiore nelle sperimentazioni cliniche degli endpoint di bivalirudina a 30 giorni per le popolazioni ITT (intent-to-treat)

	Bivalirudina (%)			Bival + inibitore GP IIb/IIIa %	UFH/Enox¹ + inibitore GP IIb/IIIa (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS S		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N=2994	N=4612	N=1800	N=4604	N=3008	N=4603	N=1802
Sanguinamento maggiore definito dal protocollo	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Sanguinamento maggiore TIMI (non-CABG)	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Enoxaparina è stata usata come comparatore nello studio ACUITY.

Tabella 7 Studio ACUITY; eventi di sanguinamento fino al giorno 30 per la popolazione di pazienti che hanno ricevuto acido acetilsalicilico e clopidogrel secondo il protocollo*

	UFH/enox inibitore GP IIb/IIIa	+ Bival + inibitore GP IIb/IIIa (N=2.924) %	Bival da sola (N=2.911) %
--	---------------------------------------	----------------------------------------------------	----------------------------------

	(N= 2.842) %		
Sanguinamento maggiore scala ACUITY	5,9	5,4	5,1
Sanguinamento maggiore scala TIMI	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel pre-angiografia o pre-PCI

Definizioni di sanguinamento

REPLACE-2: Casi di sanguinamento maggiore sono stati definiti in presenza di: emorragia endocranica, emorragia retroperitoneale, perdita di sangue con conseguente trasfusione di almeno due sacche di sangue intero o globuli rossi impaccati, o sanguinamento con conseguente calo di emoglobina maggiore di 3 g/dl, o calo di emoglobina >4 g/dl (o 12% dell'ematocrito) senza identificazione di una sede di sanguinamento. **ACUITY: Sanguinamento maggiore** definito come uno dei seguenti: intracranico, retroperitoneale, intraoculare, accesso al sito di emorragia che richiede intervento radiologico o chirurgico, ematoma con diametro ≥ 5 cm nel luogo di iniezione, riduzione della concentrazione di emoglobina ≥ 4 g/dl senza una fonte di sanguinamento evidente, riduzione nella concentrazione di emoglobina ≥ 3 g/dl con una fonte di sanguinamento evidente, re-intervento per sanguinamento, uso di un prodotto per trasfusione sanguigna. **HORIZONS:** Anche in questo studio **il sanguinamento maggiore** è stato definito usando la scala ACUITY. **TIMI: Sanguinamento maggiore** definito come sanguinamento intracranico o una diminuzione della concentrazione di emoglobina ≥ 5 g/dl.

Sindrome di Trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT) e sindrome di Trombocitopenia-Trombosi indotte dall'eparina (HIT/HITTS)

Gli studi clinici in un piccolo numero di pazienti hanno fornito informazioni limitate sull'uso di bivalirudina in pazienti con HIT/HITTS.

Popolazione pediatrica

Nello studio clinico TMC-BIV-07-01, la risposta farmacodinamica misurata mediante ACT era coerente con gli studi condotti negli adulti. L'ACT è aumentato in tutti i pazienti - dai neonati ai bambini più grandi, nonché negli adulti - con concentrazioni crescenti di bivalirudina. I dati riguardanti l'ACT rispetto alla concentrazione suggeriscono una tendenza verso una curva di concentrazione-risposta più bassa negli adulti rispetto ai bambini più grandi (dai 6 anni a < 16 anni) e ai bambini più piccoli (dai 2 anni a < 6 anni), e nei bambini più grandi rispetto ai lattanti (dai 31 giorni a < 24 mesi) e ai neonati (dalla nascita fino a 30 giorni). I modelli di farmacodinamica hanno indicato che questo effetto è dovuto a un più alto ACT basale nei neonati e nei lattanti rispetto ai bambini più grandi. Tuttavia, i valori massimi di ACT in tutti i gruppi (adulti e tutti i gruppi pediatrici) convergono ad un livello simile vicino a un ACT di 400 secondi. L'utilità clinica dell'ACT nei neonati e nei bambini deve essere valutata con cautela, prendendo in considerazione il loro stato di sviluppo ematologico.

Nello studio sono stati osservati eventi trombotici (9/110, 8,2%) e di sanguinamento importante (2/110, 1,8%). Altri eventi avversi frequenti erano la diminuzione del battito pedidio, emorragia al sito del catetere, battito anomalo e nausea (rispettivamente, 8,2%, 7,3%, 6,4% e 5,5%). Cinque pazienti hanno presentato un nadir nella conta piastrinica post-basale < 150.000 cellule/mm³, che rappresentava una diminuzione delle piastrine $\geq 50\%$ dal basale. Tutti i 5 eventi erano associati a procedure cardiache addizionali che utilizzavano anticoagulanti eparinici (n=3) o a

infezioni (n=2). Un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica di popolazione e un modello di valutazione dell'esposizione e degli eventi avversi basato sui dati derivati da questo studio hanno determinato che l'uso del dosaggio per adulti nei pazienti pediatrici, con livelli plasmatici simili a quelli realizzati negli adulti, era associato a livelli più bassi di eventi trombotici senza alcun impatto sugli eventi di sanguinamento (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della bivalirudina sono state studiate con il riscontro di una farmacocinetica lineare in pazienti sottoposti ad Intervento Coronarico Percutaneo ed in pazienti con SCA.

Assorbimento

La biodisponibilità della bivalirudina per via endovenosa è completa ed immediata. La concentrazione media all'equilibrio della bivalirudina dopo un'infusione endovenosa costante di 2,5 mg/kg/h è 12,4 µg/ml.

Distribuzione

La bivalirudina si distribuisce velocemente fra plasma e fluido extracellulare. Il volume di distribuzione all'equilibrio è 0,1 litri/kg. La bivalirudina non si lega alle proteine del plasma (tranne che alla trombina) né agli eritrociti.

Biotrasformazione

Essendo un peptide, la bivalirudina dovrebbe essere catabolizzata sino ai propri amminoacidi costituenti, con la susseguente riutilizzazione degli stessi nel relativo pool corporeo. La bivalirudina è metabolizzata da proteasi, fra cui la trombina. Il metabolita primario derivante dalla scissione del legame Arg3-Pro4 della sequenza N-terminale da parte della trombina non è attivo a causa della perdita di affinità per il sito attivo catalitico della trombina. Circa 20% della bivalirudina è escreta in forma immodificata mediante le urine.

Eliminazione

Il profilo concentrazione/tempo a seguito di una somministrazione endovenosa è ben descritto da un modello bicompartimentale. L'eliminazione segue un processo di primo ordine con un'emivita terminale di 25 ± 12 minuti in pazienti con una funzionalità renale normale. La clearance corrispondente è circa $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di bivalirudina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica ma si ritiene che essa non debba essere alterata perché la bivalirudina non è metabolizzata dagli enzimi epatici quali gli isoenzimi del citocromo P-450.

Danno renale

La clearance sistemica della bivalirudina diminuisce con la velocità di filtrazione glomerulare (VFG).

La clearance della bivalirudina è simile in pazienti con funzionalità renale normale e in quelli con danno renale lieve. La clearance è ridotta di circa il 20% in pazienti con danno renale moderato o grave e dell'80% in pazienti dipendenti dalla dialisi (Tabella 8).

Tabella 8. Parametri di farmacocinetica per la bivalirudina in pazienti con funzionalità renale normale e compromessa

Funzione renale (VFG)	Clearance (ml/min/kg)	Emivita (minuti)
------------------------------	------------------------------	-------------------------

Funzionalità renale normale (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Danno renale lieve (60-89 ml/min)	3,4	22
Danno renale moderato (30-59 ml/min)	2,7	34
Danno renale grave (10-29 ml/min)	2,8	57
Pazienti dipendenti dalla dialisi (al di fuori delle procedure di dialisi)	1,0	3,5 ore

Anziani

La farmacocinetica è stata valutata in pazienti anziani nel contesto di uno studio farmacocinetico renale. Aggiustamenti della dose per questa fascia di età devono basarsi sulla funzionalità renale, vedere paragrafo 4.2.

Sesso

Non vi sono effetti relativi al sesso per quanto riguarda la farmacocinetica della bivalirudina.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza e il profilo farmacocinetico e farmacodinamico della bivalirudina sono stati valutati in uno studio clinico di 110 pazienti pediatrici (dai neonati a < 16 anni) sottoposti a procedure intravascolari percutanee [TMC-BIV-07-01]. È stata studiata la dose approvata del bolo endovenoso di 0,75 mg/kg, calcolata in base al peso degli adulti, seguita da un'infusione di 1,75 mg/kg/ora.

L'analisi farmacocinetica/farmacodinamica ha evidenziato una risposta simile a quella degli adulti, sebbene la clearance normalizzata in base al peso (ml/min/kg) della bivalirudina fosse più alta nei neonati che nei bambini più grandi e diminuisse con l'aumentare dell'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dose ripetute, genotossicità, o tossicità riproduttiva.

Gli effetti tossici in animali sottoposti ad esposizioni ripetute o continue (da 1 giorno a 4 settimane con livelli di esposizione fino a 10 volte la concentrazione plasmatica all'equilibrio nel contesto clinico) erano limitati ad un'attività farmacologica eccessiva. La comparazione di studi di dose singola e di dosi ripetute ha rivelato che la tossicità era legata soprattutto alla durata di esposizione. Tutti gli effetti indesiderati, primari e secondari, derivanti dall'attività farmacologica eccessiva erano reversibili. Gli effetti indesiderabili risultanti da uno stress fisiologico prolungato in risposta ad una condizione di coagulazione non-omeostatica non si sono notati dopo un'esposizione di breve durata paragonabile a quella del contesto clinico, nemmeno a dosi molto più elevate.

Bivalirudina è indicata per una somministrazione a breve termine e quindi non sono disponibili dati sul potenziale cancerogeno a lungo termine della bivalirudina. Tuttavia, la bivalirudina non è risultata mutagena o clastogenica nei test standard eseguiti per evidenziare tali effetti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Idrossido di sodio

6.2 Incompatibilità

I seguenti medicinali non devono essere somministrati nella stessa linea endovenosa di bivalirudina poiché danno luogo ad intorbidimento, formazione di microparticoli o precipitazione grossolana: alteplasi, amiodarone HCl, amfotericina B, clorpromazina idrocloruro (HCl), diazepam, proclorperazina edisilata, reteplase, streptochinasi e vancomicina HCl.

I seguenti sei medicinali mostrano incompatibilità di dose-concentrazione con bivalirudina.

La Tabella 9 riassume le concentrazioni compatibili ed incompatibili conosciute di questi composti. I medicinali incompatibili con bivalirudina a concentrazioni più elevate sono: dobutamina cloridrato, famotidina, aloperidolo lattato, labetalolo cloridrato, lorazepam e prometazina cloridrato.

Tabella 9. Medicinali con incompatibilità di dose-concentrazione con bivalirudina.

Medicinali con incompatibilità dose-concentrazione	Concentrazioni compatibili	Concentrazioni incompatibili
Dobutamina cloridrato	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidina	2 mg/ml	10 mg/ml
Aloperidolo lattato	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalolo cloridrato	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazina cloridrato	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Soluzione ricostituita: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C. Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Soluzione diluita: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Non conservare a temperature superiori a 25°C. Non congelare.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo di stoccaggio in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero eccedere 24 ore alla temperatura da 2° a 8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 10 ml (vetro di tipo 1) con tappo (gomma butilica) con ghiera (alluminio), contenenti 250 mg di bivalirudina.

Confezioni: 1 e 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Istruzioni per la preparazione

Devono essere usate procedure asettiche per la preparazione e la somministrazione di bivalirudina.

Aggiungere 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili ad un flaconcino di bivalirudina e ruotare dolcemente sino a che la dissoluzione è completa e la soluzione è limpida. 1 ml di soluzione ricostituita contiene 50 mg di bivalirudina.

Prelevare 5 ml dal flaconcino, e diluire ulteriormente in un volume totale di 50 ml di soluzione iniettabile glucosata 5% o di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di bivalirudina di 5 mg/ml.

La soluzione ricostituita/diluata deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle o cambiamento di colore. Non si devono usare soluzioni contenenti particelle.

La soluzione ricostituita/diluata sarà una soluzione limpida e incolore, senza sostanze estranee visibili.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House, Hillbrow Road
Esher, Surrey, KT10 9NW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043753019 - "250 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml

043753021 - "250 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 10 flaconcini in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco