

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Bivalirudin.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml 50 mg Bivalirudin.

Nach Verdünnen enthält 1 ml 5 mg Bivalirudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

Weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Angiox soll mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Angiox sollte von einem Arzt mit Erfahrungen in der koronaren Akutbehandlung oder auf dem Gebiet der perkutanen Koronarintervention angewendet werden.

#### Dosierung

Patienten unter PCI, einschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), die sich einer primären PCI unterziehen

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

weitere 4–12 Stunden, nach den Erfordernissen der jeweiligen klinischen Situation (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Die empfohlene Initialdosis von Bivalirudin bei medizinisch behandelten Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) ist eine intravenöse Bolusgabe von 0,1 mg/kg gefolgt von einer Infusion von 0,25 mg/kg/h. Bei Patienten, die medizinisch behandelt werden, kann die Infusion mit 0,25 mg/kg/h bis zu 72 Stunden fortgesetzt werden. Falls bei dem medizinisch behandelten Patienten in weiterer Folge eine PCI durchgeführt wird, sollte ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg Bivalirudin vor dem Eingriff gegeben und die Infusion für die Dauer des Eingriffs auf 1,75 mg/kg/h erhöht werden. Nach der PCI kann nach klinischen Erfordernissen wieder die reduzierte Infusionsdosis von 0,25 mg/kg/h für 4 bis 12 Stunden aufgenommen werden.

Für Patienten, die sich einer Bypassoperation der Koronararterie (CABG) ohne Herz-Lungen-Maschine unterziehen, soll die intravenöse Infusion mit Bivalirudin bis zum Eingriff fortgesetzt werden. Unmittelbar vor dem Eingriff soll eine Bolusgabe von 0,5 mg/kg verabreicht werden, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 1,75 mg/kg/h für die Dauer des Eingriffs.

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

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

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

Die Infusionsdosis soll unmittelbar nach der Bolusgabe initiiert werden, um die Abgabe an den Patienten vor dem Verfahren und die weitere ununterbrochene Abgabe für die Dauer des Verfahrens sicherzustellen. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer ausschließlichen Bolusgabe von Bivalirudin ohne die sich anschließende Infusion wurde nicht bewertet und wird selbst bei Planung kurzer PCI-Verfahren nicht empfohlen.

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

Der durchschnittliche ACT-Wert liegt 5 Minuten nach der Gabe eines Bivalirudin-Bolus

bei  $365 \pm 100$  Sekunden. Ist die ACT nach 5 Minuten auf unter 225 Sekunden verkürzt, sollte eine zweite Bolusgabe von 0,3 mg/kg erfolgen.

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

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

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

### Anwendung mit anderen Antikoagulantien

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

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

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

### Niereninsuffizienz

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

Die AKS-Dosis (Bolus 0,1 mg/kg, Infusion 0,25 mg/kg/h) sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht angepasst werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30–59 ml/min), die einer PCI unterzogen werden (ob mit Bivalirudin gegen AKS behandelt oder nicht), sollte eine niedrigere Infusionsrate von 1,4 mg/kg/h eingesetzt werden. Die Bolusdosis sollte von der oben beschriebenen Dosierung bei AKS oder PCI nicht verändert werden.

Patienten mit Nierenschädigung sind aufgrund der reduzierten Clearance von Bivalirudin bei diesen Patienten während einer PCI, sorgfältig auf klinische Anzeichen einer Blutung zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Beträgt die ACT nach 5 Minuten weniger als 225 Sekunden, ist eine zweite Bolusdosis von 0,3 mg/kg zu verabreichen und die ACT 5 Minuten nach Gabe der zweiten Bolusdosis erneut zu prüfen. Wird eine unzureichende ACT-Verlängerung beobachtet, ist an die Möglichkeit eines Medikationsfehlers, wie zum Beispiel an unangemessenes Mischen von Angiox oder an Fehler des Infusionssystems, zu denken.

# Angiox 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates für eine Injektions- oder Infusionslösung

## Leberinsuffizienz

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

## Ältere Patienten

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

## Kinder und Jugendliche

Es gibt zurzeit keine Indikation für die Anwendung von Angiox bei Kindern unter 18 Jahren und eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben.

## Art der Anwendung

Angiox ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

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

Das rekonstituierte und verdünnte Produkt ist vor der Gabe gründlich zu mischen.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Angiox ist kontraindiziert bei Patienten mit:

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angiox ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär anwenden.

### Hämorrhagien

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

überall Blutungen auftreten. Ein unklarer Hämatokrit-, Hämoglobin- oder Blutdruckabfall kann auf eine Blutung hindeuten. Besteht der Verdacht auf eine Blutung, oder wird eine Blutung beobachtet, ist die Behandlung abbrechen.

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

Länger andauernde Bivalirudin-Infusionen nach PCIs, in den empfohlenen Dosen, waren nicht mit einer erhöhten Blutungsrate verbunden (siehe Abschnitt 4.2).

### Kombinierte Gabe mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen

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

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

### Überempfindlichkeit

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

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

### Akute Stentthrombose

Akute Stentthrombosen (< 24 Stunden) wurden bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI unterziehen, beobachtet und wurde durch Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR) behandelt (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Die meisten dieser Fälle waren nicht tödlich. Dieses erhöhte Risiko einer akuten Stentthrombose wurde in den ersten 4 Stunden nach Abschluss des Verfahrens bei Patienten beobachtet, bei denen entweder die Infusion von Bivalirudin am Ende des Verfahrens abgesetzt wurde oder deren Infusion mit einer verringerten Dosis

von 0,25 mg/kg/h fortgesetzt worden war (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen mindestens 24 Stunden in einer Einrichtung bleiben, die für ischämische Komplikationen ausgerüstet ist, und sie sollen nach der primären PCI sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden.

### Brachytherapie

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

Angiox ist während einer Brachytherapie mit Betastrahlern mit Vorsicht anzuwenden.

### Sonstiger Bestandteil

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

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

### Stillzeit

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Blutungen

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

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

##### Thrombozyten, Blutungen und Gerinnung

In der HORIZONS-Studie kam es häufig zu schweren und leichten Blutungen ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ). Die Häufigkeit schwerer und leichter Blutungen war bei den Patienten unter Bivalirudin signifikant geringer als bei den Patienten unter Heparin plus einem GP IIb/IIIa-Inhibitor. Die Häufigkeit schwerer Blutungen ist in Tabelle 6 gezeigt. Schwere Blutungen traten am häufigsten an der Einstichstelle der Schleuse auf. Das häufigste Ereignis war ein Hämatom mit einer Größe  $< 5$  cm an der Einstichstelle.

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

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

Die folgenden Angaben basieren auf den Daten einer klinischen Studie bei 13819 Patienten mit AKS: 4612 waren randomisiert auf Bivalirudin allein, 4604 waren randomisiert auf Bivalirudin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor und 4603 waren randomisiert auf entweder unfractioniertem Heparin oder Enoxaparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor. Sowohl in der Bivalirudin-Gruppe als auch in den mit Heparin behandelten Vergleichsgruppen kam es bei Frauen sowie bei Patienten über 65 Jahren häufiger zu unerwünschten Ereignissen als bei männlichen oder jüngeren Patienten.

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

##### Thrombozyten, Blutungen und Blutgerinnung

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

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

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

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

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

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

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

Bei etwa 30% der Patienten trat unter Bivalirudin zumindest ein unerwünschtes Ereignis

und bei 3% eine Nebenwirkung auf. Die Nebenwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklassen in Tabelle 1 aufgeführt.

##### Thrombozyten, Blutungen und Blutgerinnung

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

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

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

In REPLACE-2 trat bei 20 der mit Bivalirudin behandelten Patienten eine Thrombozytopenie auf (0,7%). Die meisten dieser Patienten erhielten gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und 10 von 20 Patienten erhielten auch einen GP IIb/IIIa-Inhibitor. Die Mortalitätsrate lag bei diesen Patienten bei Null.

##### Akute kardiale Ereignisse

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

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

Insgesamt traten bei 55,1% der Patienten unter Bivalirudin mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei 8,7% eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ein. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Bivalirudin sind nach Systemorganklasse in Tabelle 1 aufgeführt. Die Häufigkeit von Stentthrombose innerhalb der ersten 24 Stunden betrug 1,5% bei Patienten unter Bivalirudin und 0,3% bei Patienten unter UFH plus GP IIb/IIIa-Inhibitor ( $p = 0,0002$ ). In jeder Studiengruppe trat jeweils ein Todesfall nach akuter Stentthrombose auf. Die Häufigkeit von



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

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

a. UAWs, die in der Anwendungsbeobachtung identifiziert wurden

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

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

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

Stentthrombose zwischen 24 Stunden und 30 Tagen betrug 1,2 % bei Patienten in der Bivalirudin-Gruppe und 1,9 % bei Patienten in der UFH plus GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe ( $p = 0,1553$ ). Insgesamt traten 17 Todesfälle nach subakuten Stentthrombosen auf, 3 in der Bivalirudin-Gruppe und 14 in der UFH plus GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe. Im Hinblick auf die Stentthromboseraten nach 30 Tagen ( $p = 0,3257$ ) und 1 Jahr ( $p = 0,7754$ ) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

#### Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

Thrombin spielt bei der Entwicklung einer Thrombose eine zentrale Rolle. Es spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere auf und aktiviert Faktor XIII zu Faktor XIIIa. Hierdurch kann lösliches Fibrin durch eine kovalente Bindung quervernetzt werden und so den Thrombus stabilisieren. Darüber hinaus aktiviert Thrombin die Faktoren V und VIII, wodurch die Produktion von Thrombin weiter

stimuliert wird. Thrombin aktiviert zusätzlich Thrombozyten und bewirkt ihre Aggregation und die Freisetzung von Substanzen, die in thrombozytären Granula gespeichert sind. Bivalirudin hemmt jede dieser Thrombinwirkungen.

Die Bindung von Bivalirudin an Thrombin, und damit dessen Wirkung, ist reversibel, weil Thrombin seinerseits die Bindung von Bivalirudin-Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> langsam aufspaltet, wodurch sich die Funktion des aktiven Zentrums von Thrombin regeneriert. Bivalirudin fungiert also anfänglich als vollständig nicht-kompetitiver Thrombininhibitor, geht jedoch im Laufe der Zeit in einen kompetitiven Inhibitor über. Hierdurch können die zu Beginn gehemmten Thrombinmoleküle mit anderen Gerinnungsfaktoren interagieren und falls erforderlich koagulieren.

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Bivalirudin sowohl lösliches (freies) als auch gerinnselgebundenes Thrombin hemmt. Bivalirudin bleibt wirksam und wird nicht durch Produkte freigesetzt durch Thrombozyten neutralisiert.

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

Bei gesunden Probanden und bei Patienten zeigt Bivalirudin eine dosis- und konzentrationsabhängige antikoagulatorische Wirkung, die durch die Verlängerung von ACT, aPTT, PT, INR und TT belegt wird. Eine intravenöse Anwendung von Bivalirudin führt innerhalb von Minuten zu einer messbaren Antikoagulation.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Bei der HORIZONS-Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Einfachblindstudie mit zwei Gruppen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bivalirudin bei Patienten mit STEMI, die sich einer primären PCI mit Implantation entweder eines Stents mit langsamer Freisetzung von Paclitaxel (TAXUS™) oder eines ansonsten identischen unbeschichteten blanken Metall-

stents (Express2™) unterzogen. Insgesamt wurden 3602 Patienten randomisiert, entweder auf Bivalirudin (1800 Patienten) oder auf unfractioniertes Heparin plus einen GP IIb/IIIa-Inhibitor (1802 Patienten). Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, wobei zweimal so viele Patienten (ca. 64 %) eine Loading-Dosis Clopidogrel von 600 mg als eine Loading-Dosis Clopidogrel von 300 mg erhielten. Ungefähr 66 % der Patienten wurden mit unfractioniertem Heparin vorbehandelt.

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

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

Die Definitionen für Blutungen und die Resultate der HORIZONS-Studie sind in Tabelle 6 gezeigt.

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

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

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

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

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

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

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

Endpunkt	Bivalirudin (%)	Unfraktioniertes Heparin + GP IIb/IIIa-Inhibitor (%)	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert*
	N = 1800	N = 1802		
<b>Zusammengesetzter Endpunkt nach 30 Tagen</b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75; 1,29]	0,8901
Schwere Blutungen <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,0001
<b>Ischämische Komponenten</b>				
Tod jedweder Ursache	2,1	3,1	0,66 [0,44; 1,0]	0,0465
Reinfarkt	1,9	1,8	1,06 [0,66; 1,72]	0,8003
Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes	2,5	1,9	1,29 [0,83; 1,99]	0,2561
Schlaganfall	0,8	0,7	1,17 [0,54; 2,52]	0,6917

\* Überlegenheits-p-Wert.

<sup>1</sup> Schwere unerwünschte kardiale/ischämische Ereignisse (MACE) waren definiert als Auftreten eines der folgenden: Tod, Reinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisierung eines ischämischen Zielgefäßes.

<sup>2</sup> Schwere Blutungen waren nach der ACUITY-Blutungsskala definiert.

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

	Gesamtpopulation (ITT)				
	Arm A UFH/Enox +GP IIb/IIIa Inhibitor (N = 4603) %	Arm B Bival +GP IIb/IIIa Inhibitor (N = 4604) %	B – A Risiko Diff. (95 % KI)	Arm C Bival allein (N = 4612) %	C – A Risiko Diff. (95 % KI)
<b>30-Tage</b>					
Kombinierte Ischämie	7,3	7,7	0,48 (–0,60; 1,55)	7,8	0,55 (–0,53; 1,63)
Tod	1,3	1,5	0,17 (–0,31; 0,66)	1,6	0,26 (–0,23; 0,75)
MI	4,9	5,0	0,04 (–0,84; 0,93)	5,4	0,45 (–0,46; 1,35)
Ungeplante Revaskul.	2,3	2,7	0,39 (–0,24; 1,03)	2,4	0,10 (–0,51; 0,72)
<b>1-Jahr</b>					
Kombinierte Ischämie	15,3	15,9	0,65 (–0,83; 2,13)	16,0	0,71 (–0,77; 2,19)
Tod	3,9	3,8	0,04 (–0,83; 0,74)	3,7	–0,18 (–0,96; 0,60)
MI	6,8	7,0	0,19 (–0,84; 1,23)	7,6	0,83 (–0,22; 1,89)
Ungeplante Revaskul.	8,1	8,8	0,78 (–0,36; 1,92)	8,4	0,37 (–0,75; 1,50)

gefähr 99 % aller Patienten unterzogen sich innerhalb von 72 Stunden einer Angiographie.

Nach der angiographischen Untersuchung wurden die Patienten entweder medikamentös behandelt (33 %), oder einer PCI (56 %) oder einer CABG (11 %) unterzogen. Zusätz-

liche aggregations-hemmende Therapien, die in der Studie verwendet wurden, schlossen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ein.

Die primäre Analyse und die Ergebnisse aus der ACUITY-Studie für den 30-Tage- und den 1-Jahresendpunkt für die Gesamtpopulation (ITT) und für die Patienten, die

Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll (vor der Angiographie bzw. vor der PCI) erhielten, werden in Tabellen 3 und 4 dargestellt.

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

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

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

#### Definitionen für Blutungen

Schwere REPLACE-2-Blutungen waren definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung, Blutverlust mit anschließender Transfusion von mindestens zwei Einheiten Vollblut oder Erythrozyten-Konserven oder Blutung mit resultierender Verminderung des Hämoglobinspiegels um mehr als 3 g/dl oder Verminderung des Hämoglobinspiegels um mehr als 4 g/dl (oder 12 % des Hämatokrits) ohne bekannte Blutungsstelle.

Eine **ACUITY schwere Blutung** war definiert als eines der folgenden Ereignisse: intrakranielle, retroperitoneale, intraokuläre Blutung oder Blutung im Punktionsbereich, die eine radiologische oder chirurgische Intervention erforderte, Hämatom mit Durchmesser  $\geq 5$  cm an der Punktionsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von  $\geq 4$  g/dl ohne offensichtliche Blutungsstelle, Verminderung des Hämoglobinspiegels von  $\geq 3$  g/dl mit bekannter Blutungsstelle, Reoperation aufgrund einer Blutung, Anwendung von Blutprodukten zur Transfusion. Eine **schwere Blutung in der HORIZONS-Studie** wurde ebenfalls mit der ACUITY-Skala definiert. Eine **TIMI schwere Blutung** wurde definiert als intrakranielle Blutung oder als Abfall des Hämoglobinspiegels von  $\geq 5$  g/dl

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

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

#### Kinder und Jugendliche

In der klinischen Studie TMC-BIV-07-01 stimmte das gemäß ACT gemessene pharmakodynamische Ansprechen mit dem in Erwachsenenstudien überein. Der ACT-Wert stieg bei allen Patienten – von Neugeborenen bis hin zu älteren Kindern und Erwach-

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

	Patienten, die Acetylsalicylsäure und Clopidogrel laut Protokoll erhielten				
	Arm A UFH/Enox +GPIIb/IIIa Inhibitor (N = 2842) %	Arm B Bival +GPIIb/IIIa Inhibitor (N = 2924) %	B – A Risiko Diff. (95 % KI)	Arm C Bival allein (N = 2911) %	C – A Risiko Diff. (95 % KI)
<b>30-Tage</b>					
<b>Kombinierte Ischämie</b>	7,4	7,4	0,03 (–1,32; 1,38)	7,0	–0,35 (–1,68; 0,99)
<b>Tod</b>	1,4	1,4	–0,00 (–0,60; 0,60)	1,2	–0,14 (–0,72; 0,45)
<b>MI</b>	4,8	4,9	0,04 (–1,07; 1,14)	4,7	–0,08 (–1,18; 1,02)
<b>Ungeplante Revaskul.</b>	2,6	2,8	0,23 (–0,61; 1,08)	2,2	–0,41 (–1,20; 0,39)
<b>1-Jahr</b>					
<b>Kombinierte Ischämie</b>	16,1	16,8	0,68 (–1,24; 2,59)	15,8	–0,35 (–2,24; 1,54)
<b>Tod</b>	3,7	3,9	0,20 (–0,78; 1,19)	3,3	–0,36 (–1,31; 0,59)
<b>MI</b>	6,7	7,3	0,60 (–0,71; 1,91)	6,8	0,19 (–1,11; 1,48)
<b>Ungeplante Revaskul.</b>	9,4	10,0	0,59 (–0,94; 2,12)	8,9	–0,53 (–2,02; 0,96)

\* Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

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

Endpunkt	Intention-to-treat		Per-Protokoll	
	Bivalirudin (N = 2994) %	Heparin + GPIIb/ IIIa-Inhibitor (N = 3008) %	Bivalirudin (N = 2902) %	Heparin + GPIIb/ IIIa-Inhibitor (N = 2882) %
Vierfach-Endpunkt	9,2	10,0	9,2	10,0
Dreifach-Endpunkt*	7,6	7,1	7,8	7,1
Komponenten:				
Tod	0,2	0,4	0,2	0,4
Myokardinfarkt	7,0	6,2	7,1	6,4
Schwere Blutung** (basierend auf nicht-TIMI-Kriterien – siehe Abschnitt 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Dringende Revaskularisation	1,2	1,4	1,2	1,3

\* ohne die Komponente schwere Blutung.

\*\* p < 0,001

senen – mit steigenden Bivalirudinkonzentrationen an. Die Daten im Hinblick auf ACT-Wert vs. Konzentration legen bei Erwachsenen im Vergleich zu älteren Kindern (6 bis < 16 Jahre) und jüngeren Kindern (2 bis < 6 Jahre) bzw. bei älteren Kindern im Vergleich zu Kleinkindern (31 Tage bis < 24 Monate) und Neugeborenen (Geburt bis 30 Tage) einen Trend zu einer niedrigeren Konzentrationsreaktionskurve nahe. Pharmakodynamische Modelle wiesen darauf hin,

dass diese Wirkung auf einen höheren ACT-Wert bei Baseline bei Neugeborenen und Kleinkindern als bei älteren Kindern zurückzuführen ist. Die maximalen ACT-Werte verlaufen in allen Gruppen (Erwachsenen- und alle Kindergruppen) jedoch konvergent auf einem ähnlichen Niveau in der Nähe eines ACT-Werts von 400 Sekunden. Der klinische Nutzen von ACT bei Neugeborenen und Kindern sollte in Anbe-

tracht ihres hämatologischen Entwicklungsstadiums mit Vorsicht betrachtet werden.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Bivalirudin bei intravenöser Anwendung ist vollständig und unmittelbar. Die mittlere Steady-state-Konzentration von Bivalirudin liegt nach konstanter intravenöser Infusion von 2,5 mg/kg/h bei 12,4 µg/ml.

### Verteilung

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

### Biotransformation

Es wird erwartet, dass Bivalirudin als Peptid einen Katabolismus in seine Aminosäurebestandteile mit anschließender Wiederverwertung der Aminosäuren im Körper-Pool durchläuft. Bivalirudin wird mit Hilfe von Proteasen, u.a. Thrombin, verstoffwechselt. Der primäre Metabolit, der aus der Spaltung der Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub>-Bindung der N-terminalen Sequenz durch Thrombin resultiert, ist aufgrund des Verlusts seiner Affinität zum katalytischen Zentrum von Thrombin nicht wirksam. Etwa 20 % von Bivalirudin werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

### Elimination

Der Konzentrations-Zeit-Verlauf nach intravenöser Anwendung lässt sich anschaulich durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben. Die Elimination erfolgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einem Prozess erster Ordnung mit einer termi-



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

	Bivalirudin (%)			Bival + GP IIb/ IIIa Inhi- bitor (%)	UFH/Enox <sup>1</sup> + GP IIb/IIIa Inhibitor (%)		
	REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE-2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2994	N = 4612	N = 1800		N = 3008	N = 4603	N = 1802
<b>Schwere Blu- tung gemäß Definition im Protokoll</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>TIMI Schwere (Nicht-CABG) Blutung</b>	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup> Enoxaparin wurde nur in ACUITY als Vergleichspräparat verwendet.

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

	UFH/Enox + GP IIb/IIIa Inhibitor (N = 2842) %	Bival + GP IIb/IIIa Inhibitor (N = 2924) %	Nur Bival (N = 2911) %
ACUITY-Skala schwere Blutung	5,9	5,4	3,1
TIMI-Skala schwere Blutung	1,9	1,9	0,8

\* Clopidogrel vor Angiographie oder vor PCI

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

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

**Tabelle 9. Arzneimittel mit dosiskonzentrationsabhängigen Inkompatibilitäten mit Bivalirudin.**

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

nenalen Halbwertszeit von  $25 \pm 12$  Minuten. Hieraus resultiert eine Clearance von  $3,4 \pm 0,5$  ml/min/kg.

#### Leberinsuffizienz

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

#### Niereninsuffizienz

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

#### Ältere Menschen

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

#### Geschlecht:

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bivalirudin zeigen keine geschlechtsspezifischen Wirkungen.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol  
Natriumhydroxid-Lösung (2 %) (zur pH-Anpassung).



## 6.2 Inkompatibilitäten

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

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

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C aufzubewahren.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Angiox ist ein gefriergetrocknetes Pulver in Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Typ-1-Glas zu 10 ml, die mit einem Butylgummistopfen verschlossen und einer Kappe aus gepresstem Aluminium versiegelt sind.

Angiox ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### Hinweise für die Zubereitung

Die Zubereitung und die Anwendung von Angiox sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke werden in eine Durchstechflasche Angiox gegeben und leicht geschwenkt bis sich alles vollständig aufgelöst hat und die Lösung klar ist.

5 ml werden aus der Durchstechflasche entnommen und mit 5%iger Glucoselösung

zur Injektion oder mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion in einem Gesamtvolumen von 50 ml weiterverdünnt, um eine Endkonzentration von 5 mg/ml Bivalirudin zu erhalten.

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

Die rekonstituierte/verdünnte Lösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach gelbe Lösung.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
VEREINIGTES KÖNIGREICH

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/289/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20.09.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.06.2014

## 10. STAND DER INFORMATION

12/2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### ANSPRECHPARTNER

Medizinische Informationen oder Fragen zur Pharmakovigilanz kostenfrei unter:

Deutschland: 0800 7238819 oder  
+49 69 299571318

Österreich: 0800 070265 oder  
+43 1206092417

Oder senden Sie eine Email an:  
[medical.information@themedco.com](mailto:medical.information@themedco.com)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt