МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бивалирудин Дж

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бивалирудин Дж

Международное непатентованное наименование: бивалирудин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: бивалирудина трифторацетата 263,1 мг в пересчете на бивалирудин - 250,0 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 125,0 мг, натрия гидроксид – q.s. до pH 5,1 - 5,5

Описание: Пористая уплотненная масса в виде таблетки от белого до почти белого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: тромбина ингибитор прямой

Код АТХ: B01AE06

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

Фармакологическое действие

Характеристика препарата

Бивалирудин является одноцепочечным полипептидом с молекулярной массой 2180,19, состоящим из 20 аминокислот и имеющим в своей основе структуру гирудина. Являясь прямым ингибитором тромбина, бивалирудин ингибирует все катализируемые и индуцируемые тромбином реакции, включая образование тромбина, активацию факторов свертывания V, VIII и XIII, активацию протеина С и агрегацию тромбоцитов. Бивалирудин обладает высокой селективностью к тромбину с константой ингибирования (K_I), равной 2,3 нМ, и не требует присутствия ко-факторов.

Фармакодинамика

Бивалирудин – избирательный, обратимый и прямой ингибитор тромбина, который связывается с каталитическим участком тромбина, а также с анион-связывающим участком как свободного, так и связанного с фибрином тромбина.

118633

Тромбин играет центральную роль в процессе тромбообразования, расщепляя фибриноген с образованием мономеров фибрина и активируя фактор свертывания XIII с образованием активного фактора свертывания XIIIa, который способствует образованию ковалентных поперечных связей между молекулами фибрина, что приводит к образованию устойчивого тромба. Тромбин также активирует факторы свертывания V и VIII, способствуя дальнейшему образованию тромбина, и активирует тромбоциты, стимулируя их агрегацию и высвобождение гранул. Бивалирудин ингибирует каждый из этих эффектов тромбина.

Связывание бивалирудина с тромбином, а, следовательно, подавление активности последнего, является обратимым, поскольку тромбин медленно расщепляет бивалирудин, Apr3-Про4 связь, что приводит к восстановлению функции активного участка тромбина. Поэтому первоначально бивалирудин действует как полный неконкурентный ингибитор тромбина, но с течением становится конкурентным ингибитором, способным первоначально ингибировать взаимодействие молекул тромбина с другими субстратами сгустка и при необходимости ингибировать процесс коагуляции.

Бивалирудин увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), тромбиновое время (ТВ) и протромбиновое время (ПВ) нормальной человеческой плазмы in vitro в зависимости от концентрации. Бивалирудин не вызывает агрегацию тромбоцитов в отличие от сыворотки, полученной от пациента с синдромом гепарин-индуцированной тромбоцитопении/тромбозом в анамнезе.

У здоровых добровольцев и пациентов бивалирудин проявляет антикоагулянтную активность, зависящую от дозы и концентрации, что подтверждается увеличением активированного времени свертывания (АВС), аЧТВ, ПВ / Международного нормализованного отношения (МНО) и ТВ. Внутривенное введение бивалирудина вызывает измеряемый антикоагулянтный эффект уже через несколько минут.

Бивалирудин эффективен у пациентов при проведении чрескожного транслюминального коронарного вмешательства (ЧТКВ) и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Фармакодинамические эффекты бивалирудина могут быть оценены измерением противосвертывающего действия, включая АВС. Величина АВС положительно коррелирует с дозой и концентрацией бивалирудина в плазме крови. АВС остается без изменений при лечении в сочетании с ингибитором гликопротеина GPIIb/IIIa.

Имеются ограниченные данные о применении бивалирудина у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и синдромом гепарин-индуцированной тромбоцитопении с тромботическим синдромом.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО
118633

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры носят линейный характер.

Абсорбция

Биодоступность бивалирудина при внутривенном введении полная и немедленная. Средняя равновесная концентрация бивалирудина после постоянной внутривенной инфузии со скоростью 2,5 мг/кг/ч составляет 12,4 мкг/мл.

Распределение

Бивалирудин быстро распределяется между плазмой и внеклеточной жидкостью. Равновесный объем распределения составляет 0,1 л/кг. Бивалирудин не связывается с белками плазмы крови (за исключением тромбина) или с эритроцитами.

Метаболизм

Предполагается, что бивалирудин, как пептид, подвергается катаболизму до аминокислот, входящих в его состав, с последующей утилизацией аминокислот в организме. Бивалирудин метаболизируется под действием протеаз, включая тромбин. Основной метаболит, образующийся в результате расщепления связи Арг3-Про4 N-концевой последовательности под действием тромбина, не является активным из-за потери сродства к каталитическому активному участку тромбина. Около 20% бивалирудина выводится в неизмененном виде почками.

Выведение

Зависимость концентрации от времени при внутривенном введении хорошо описывается двухкамерной моделью. Выведение является процессом первого порядка с конечным периодом выведения 25±12 минут у пациентов с нормальной функцией почек. Соответствующий клиренс составляет 3,4±0,5 мл/мин/кг.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

Фармакокинетика бивалирудина у пациентов с нарушенной функцией печени не изучалась, но предполагается, что она не изменяется, поскольку бивалирудин не метаболизируется при участии «печеночных» ферментов, например, изоферментов системы цитохрома Р450.

Нарушение функции почек

Системный клиренс бивалирудина снижается в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Клиренс бивалирудина у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести одинаков. Клиренс снижается приблизительно на 20% у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, и на 80% у пациентов, находящихся на диализе (Таблица 1).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

Таблица 1. ***Фармакокинетические параметры бивалирудина у пациентов с нормальной и с нарушенной функцией почек***

Почечная функция (СКФ)	Клиренс (мл/мин/кг)	Период полувыведения (минуты)
Нормальная функция почек (≥ 90 мл/мин)	3,4	25
Нарушение функции почек легкой степени тяжести (60-89 мл/мин)	3,4	22
Нарушение функции почек умеренной степени тяжести (30-59 мл/мин)	2,7	34
Нарушения функции почек тяжелой степени тяжести (10-29 мл/мин)	2,8	57
Пациенты, находящиеся на диализе (без диализа)	1,0	3,5 часа

У пациентов с почечной недостаточностью при терапии препаратом Бивалирудин Дж необходимо контролировать параметры коагуляции, например, АВС.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика бивалирудина у пожилых пациентов была оценена как часть исследования фармакокинетики в зависимости от функции почек. Для этой возрастной группы пациентов необходимо проводить коррекцию дозы в зависимости от нарушений функции почек.

Масса тела: доза бивалирудина подбирается в зависимости от массы тела в мг/кг.

Пол и расовая принадлежность: зависимость фармакокинетики бивалирудина от пола и расовой принадлежности не изучалась.

Показания к применению

В качестве антикоагулянта:

- у взрослых пациентов при проведении чрескожного транслюминального коронарного вмешательства (ЧТКВ), в том числе при выполнении первичного ЧТКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST на ЭКГ;
- у взрослых пациентов с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъема сегмента ST, которым показано срочное или раннее ЧТКВ.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бивалирудину или к другим компонентам препарата, а также к гирудину (пиявкам);

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

- активное кровотечение или повышенный риск кровотечения из-за врожденных или приобретенных нарушений гемостаза;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- подострый бактериальный эндокардит;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на диализе;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие данных по безопасности и эффективности).

С осторожностью: при проведении бета-брахиотерапии, учитывая случаи тромбообразования при проведении гамма-брахиотерапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Не проводилось контролируемых исследований применения бивалирудина у беременных. Потенциальный риск для человека не определен.

Препарат Бивалирудин Дж не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца.

Период грудного вскармливания

Не установлено, проникает ли бивалирудин в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо отменить.

Способ применения и дозы

Только для внутривенного введения!

При проведении ЧТКВ препарат Бивалирудин Дж вводят внутривенно струйно в дозе 0,75 мг/кг массы тела с последующим немедленным продолжением инфузии со скоростью 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. Введение препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч может продолжаться еще в течение 4-х часов после окончания ЧТКВ при наличии клинических показаний, с последующим введением в дозе 0,25 мг/кг/ч в течение 4-12 часов при необходимости.

У пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ при выполнении первичного ЧТКВ введение препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч должно быть продолжено еще в течение 4-х часов после окончания ЧТКВ, а в последующие 4-12 часов препарат можно применять в сниженной дозе 0,25 мг/кг/ч (см. раздел «Особые указания»).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

После проведения ЧТКВ пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления симптомов ишемии миокарда.

Для пациентов с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъема сегмента ST – начальная доза препарата Бивалирудин Дж, которая вводится внутривенно струйно пациентам с ОКС (острым коронарным синдромом), составляет 0,1 мг/кг массы тела. При последующей немедленной инфузии препарата доза составляет 0,25 мг/кг/ч. Пациентам, которым показана медикаментозная терапия, инфузия может быть продолжена в дозе 0,25 мг/кг/ч в течение не более 72 часов.

Если пациенту запланировано ЧТКВ, перед процедурой дополнительно струйно вводится препарат Бивалирудин Дж в дозе 0,5 мг/кг массы тела, затем доза препарата увеличивается до 1,75 мг/кг/ч на время проведения процедуры. При необходимости инфузия препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч может продолжать еще в течение 4-х часов после окончания ЧТКВ, а затем, в последующие 4-12 часов, при наличии показаний, препарат можно вводить в сниженной дозе 0,25 мг/кг/ч.

У пациентов, которым предстоит аорто-коронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце, инфузию препарата необходимо продолжать до начала хирургической процедуры. Непосредственно перед АКШ препарат Бивалирудин Дж вводят внутривенно струйно в дозе 0,5 мг/кг массы тела, а затем в виде инфузии в дозе 1,75 мг/кг/ч – до окончания АКШ.

Если АКШ планируют проводить в условиях искусственного кровообращения, внутривенное введение препарата Бивалирудин Дж следует прекратить за 1 час до операции, после чего рекомендуется начать лечение нефракционированным гепарином (НФГ).

Удлинение АВС можно использовать как критерий тог, что пациент получал препарат Бивалирудин Дж. Величина АВС через 5 минут после струйного введения препарата Бивалирудин Дж должна составлять 365±100 секунд. Если этот показатель через 5 минут после введения препарата не превышает 225 секунд, необходимо повторно струйно ввести препарат Бивалирудин Дж в дозе 0,3 мг/кг.

При значениях АВС более 225 секунд, дальнейшего контроля данного показателя не требуется при поддержании дозы препарата Бивалирудин Дж в переделах 1,75 мг/кг/ч.

Для того чтобы уменьшить риск получения низких значений АВС, приготовленный концентрат и разведенный раствор препарата необходимо тщательно перемешивать перед введением и начальную дозу вводить быстро.

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Дети и подростки

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

Безопасность и эффективность бивалирудина у пациентов в возрасте моложе 18 лет не изучалась.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов необходимо соблюдать осторожность при применении из-за возможного, связанного с возрастом, снижения функции почек.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

При тяжелой степени почечной недостаточности (СКФ менее 30 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Бивалирудин Дж, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

При нарушении функции почек дозу/скорость инфузии необходимо скорректировать. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 30-59 мл/мин), которым предстоит ЧТКВ и независимо от того, получали они препарат Биливарудин Дж по поводу ОКС или нет, скорость инфузии должна быть снижена до 1,4 мг/кг/ч. Первоначальная доза 0,75 мг/кг, которую вводят струйно, не изменяется.

У пациентов с ОКС и нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести рекомендуемую дозу препарата Бивалирудин Дж (0,1 мг/кг струйно/0,25 мг/кг/ч в виде инфузии) изменять не следует.

У пациентов с нарушением функции почек во время проведения ЧТКВ рекомендуется проводить контроль времени свертывания, например, АВС.

Значение АВС необходимо проверять через 5 минут после струйного введения первоначальной дозы. Если величина АВС составляет менее 225 секунд, то необходимо повторно струйно ввести препарат в дозе 0,3 мг/кг и еще раз проверить АВС через 5 минут после введения повторной дозы.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется. Фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что метаболизм бивалирудина в печени ограничен, поэтому безопасность и эффективность бивалирудина у пациентов с печеночной недостаточностью специально не изучалась.

Одновременное применение с другими антикоагулянтами

У пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, которым планируется ЧТКВ, стандартная терапия на догоспитальном этапе должна включать клопидогрел и, в ряде случаев, нефракционированный гепарин (НФГ).

Пациентам можно вводить препарат Бивалирудин Дж через 30 минут после окончания внутривенной инфузии НФГ или через 8 после подкожной инъекции низкомолекулярного гепарина (НМГ).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

Препарат Бивалирудин Дж можно применять одновременно с ингибитором гликопротеина GPIIb/IIIa.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инфузии

Приготовление и введение раствора препарата Бивалирудин Дж следует проводить в асептических условиях.

Во флакон препарата Бивалирудин Дж добавляют 5 мл воды для инъекций и осторожно покачивают флакон до полного растворения и получения прозрачного раствора. С помощью стерильного шприца с иглой из флакона отбирают 5 мл полученного раствора, который далее разводят 5% раствором декстрозы (глюкозы) или 0,9% раствором натрия хлорида до общего объема 50 мл для получения конечной концентрации бивалирудина 5 мг/мл.

Приготовленный восстановленный раствор и разведенный раствор должны быть прозрачными или слегка опалесцировать, от бесцветного до светло-желтого цвета.

Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его применение не допускается.

Восстановленный раствор хранить при температуре от 2 до 8° С не более 24 часов.

Не замораживать.

Разведенный раствор хранить при температуре 25° С не более 24 часов. Не замораживать.

Побочное действие

Частота побочных реакций приведена в следующей градации согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – снижение гемоглобина; *нечасто* – тромбоцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции повышенной чувствительности (включая анафилактические реакции и анафилактический шок, в том числе, случаи с летальным исходом).

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль; *редко* – внутричерепное кровотечение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – кровотечение из уха.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – внутриглазное кровоизлияние.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

Нарушения со стороны сердца: редко – инфаркт миокарда, тампонада сердца, перикардиальное кровотечение, тромбоз коронарных артерий, стенокардия, брадикардия, желудочковая тахикардия, боль в груди, фибрилляция желудочков.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – невыраженные кровотечения различной локализации; *часто* – значительные кровотечения различной локализации (включая случаи с летальным исходом); *нечасто* – гематома, снижение артериального давления; *редко* – тромбоз стента коронарной артерии (включая случаи с летальным исходом)[c], тромбоз (включая случаи с летальным исходом), артериовенозная фистула, тромбоз катетера, сосудистая псевдоаневризма; очень редко – синдром «сдавления»[a,b]; *частота неизвестна* – геморрагический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – глоточное кровотечение, кровохарканье, носовое кровотечение; *редко* – легочное кровотечение, одышка[a].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: нечасто* – желудочно-кишечное кровотечение (в том числе, рвота кровью, мелена, эзофагеальное кровотечение, анальное кровотечение), забрюшинное кровотечение, кровоточивость десен, тошнота; *редко* – внутрибрюшинное кровотечение, забрюшинная гематома, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кровоподтек; *редко* – крапивница, кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко – боль в спине, боль в паховой области.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – гематурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – кровотечение в месте пункции сосуда, гематома в месте пункции с диаметром более 5 см, гематома в месте пункции сосуда (диаметр менее 5 см); *редко* – реакции в месте введения (дискомфорт и боль в месте инъекции).

Лабораторные и инструментальные данные: *редко* – повышение МНО.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: редко – реперфузионное повреждение (замедленный реперфузионный кровоток или его отсутствие), контузия.

a – нежелательные явления (НЯ), зарегистрированные в пострегистрационном периоде применения препарата;

b – синдром «сдавления» был зарегистрирован в пострегистрационном периоде как осложнение гематомы предплечья, которая развилась после введения бивалирудина при доступе через лучевую артерию.

c – детали мониторинга острого тромбоза стента указаны в разделе ниже.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

Кровотечения

Данные о кровотечениях оценивали отдельно от других нежелательных явлений (Таблица 2).

Таблица 2. ***Частота кровотечений в зависимости от их локализации (бивалирудин в сравнении с гепарином + ингибитор гликопротеина IIb/IIIa)***

Локализации кровотечения	Бивалирудин (n=2994%)	Гепарин+ингибитор гликопротеина IIb/IIIa (n=3008%)	Величина p
Место установки сосудистого катетера	0,8	2,5	0,001
Другое место пункции сосуда	0,2	0,2	1,000
забрюшинное	0,2	0,5	0,062
Желудочно-кишечное	0,1	0,6	0,003
Ухо, нос и глотка	0,1	0,3	0,085
Мочеполовое	< 0,1	0,2	0,125
Внутричерепное	< 0,1	0,1	1,000
Сердечно-легочное	0,1	0,3	0,035
Другая	0,4	0,5	0,556

В Таблице 3 представлена частота выраженных кровотечений в основных клинических исследованиях бивалирудина.

Таблица 3. ***Частота выраженных кровотечений в ходе клинических исследований бивалирудина***

	Вид терапии						
	Бивалирудин (%)			Бивалирудин+ингибитор гликопротеина IIb/IIIa (%)	НФГ/эноксапарин натрия*+ингибитор гликопротеина IIb/IIIa (%)		
Номер исследования	1	2	3	2	1	2	3
Количество пациентов	2994	4612	1800	4604	3008	4603	1802
Выраженные кровотечения согласно критериям протокола и популяции исследования	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Выраженные кровотечения по критериям TIMI (The Thrombolysis in Myocardial Infarction (не связанные с	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО
118633

АКШ))							

**Эноксапарин натрия применяли в качестве препарата сравнения только в одном из исследований.*

В целом, невыраженные кровотечения наблюдались очень часто (≥1/10), а выраженные – часто (≥1/100 и <1/10).

Как невыраженные, так и выраженные кровотечения достоверно реже наблюдались у пациентов, получавших бивалирудин по сравнению с пациентами, получавшими гепарин и ингибитор гликопротеина IIb/IIIa. Выраженные кровотечения возникали чаще всего в месте введения катетера (см. Таблицу 3). Другими, более редкими локализациями геморрагических осложнений (частота ≥ 1/1000 и < 1/100), являлись альтернативные места пункции, забрюшинное пространство, желудочно-кишечный тракт, ухо, нос и глотка.

Дополнительная информация

Нежелательные явления наблюдались чаще у женщин и пациентов старше 65 лет.

Передозировка

Симптомы:

Было зарегистрировано превышение рекомендованных доз бивалирудина, более чем в 10 раз.

Также отмечено превышение первоначальной дозы, вводимой струйно (более 7,5 мг/кг). У некоторых пациентов на фоне передозировки бивалирудина отмечались кровотечения.

Лечение: немедленно прекратить введение препарата, пациента следует наблюдать для своевременного выявления признаков кровотечения. Антидот к бивалирудину неизвестен, гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Проводились исследования возможного лекарственного взаимодействия с ингибиторами агрегации тромбоцитов, включавшие ацетилсалициловую кислоту, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии фармакодинамического взаимодействия с этими лекарственными препаратами.

С учетом механизма действия этих лекарственных препаратов, можно предположить, что применение бивалирудина совместно с антикоагулянтами (гепарином, варфарином), тромболитиками или антиагрегантами сопровождается повышением риска кровотечения.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО
118633

Особые указания

Препарат Бивалирудин Дж рекомендуется применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом.

Препарат Бивалирудин Дж должен вводить только врач, имеющий опыт работы в отделении интенсивной терапии или интервенционной кардиологии.

Не вводить внутримышечно!!!

Препарат Бивалирудин Дж следует вводить с использованием системы для внутривенного введения.

Не допускается использование системы для внутривенного введения препарата Бивалирудин Дж для введения следующих лекарственных препаратов, поскольку они вызывают помутнение раствора, образование микрочастиц или интенсивное выпадение осадка: алтеплаза, амиодарона гидрохлорид, амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, прохлорперазина эдизилат, ретеплаза, стрептокиназа и ванкомицина гидрохлорид.

В Таблице 4 указаны лекарственные препараты, у которых несовместимость с бивалирудином зависит от их концентрации в растворе.

Таблица 4. ***Лекарственные препараты, совместимость которых с бивалирудином зависит от их концентрации***

Название препарата	**Совместимая концентрация**	**Несовместимая концентрация**
Добутамина гидрохлорид	4,0 мг/мл	12,5 мг/мл
Фамотидин	2,0 мг/мл	10,0 мг/мл
Галоперидола лактат	0,2 мг/мл	5,0 мг/мл
Лабетолола гидрохлорид	2,0 мг/мл	5,0 мг/мл
Лоразепам	0,5 мг/мл	2,0 мг/мл
Прометазина гидрохлорид	2,0 мг/мл	25 мг/мл

Эффективность и безопасность исключительно струйного введения дозы препарата Бивалирудин Дж не изучалась и поэтому не рекомендуется даже для кратковременных процедур ЧТКВ.

Кровотечение

Во время лечения пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для своевременного выявления симптомов и признаков кровотечения. Хотя большинство кровотечений, связанных с применением бивалирудина, возникает у пациентов, которым проводится ЧТКВ, в месте пункции артерии, кровотечения во время терапии могут быть любой локализации. Необъяснимое снижение гематокрита, гемоглобина или артериального давления могут быть признаками скрытого кровотечения.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО
118633

При появлении симптомов или подозрении на кровотечение, введение препарата Бивалирудин Дж необходимо прекратить.

Известного антидота к бивалирудину не существует, но его эффект быстро проходит (период полувыведения составляет 25 минут).

Одновременное применение с антиагрегантами и антикоагулянтами для приема внутрь

Одновременное применение бивалирудина с антиагрегантными лекарственными препаратами может сопровождаться повышенным риском развития геморрагических осложнений.

Поэтому необходимо регулярно контролировать клинические и биологические параметры гемостаза при одновременном применении препарата Бивалирудин Дж с ингибиторами агрегации тромбоцитов или антикоагулянтами.

У пациентов, принимающих варфарин, которым вводили препарат Бивалирудин Дж, контроль МНО после прекращения введения препарата Бивалирудин Дж должен осуществляться до того момента, пока этот показатель не вернется к исходному значению.

Повышенная чувствительность

В клинических исследованиях нечасто наблюдали реакции повышенной чувствительности аллергического типа. Тем не менее, должны предприниматься соответствующие меры предосторожности. Пациенты должны быть информированы о ранних признаках реакций повышенной чувствительности, которые включают крапивницу, генерализованную кожную сыпь, ощущение тяжести в груди, затрудненное дыхание, снижение артериального давления и анафилаксию. В случае развития анафилактического шока необходимо проводить стандартную противошоковую терапию. Развитие анафилаксии, включая анафилактический шок с летальным исходом, регистрировались в единичных случаях (≤1/10 000). Немедленное появление антител к бивалирудину отмечается редко и не связано с развитием клинической картины аллергических или анафилактических реакций. Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов, которые ранее получали лечение лепирудином и у которых появились антитела к лепирудину.

Острый тромбоз стента

Острый тромбоз стента (< 24 ч), диагностированный у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, которым проводили первичное ЧТКВ, потребовал выполнения целевой сосудистой реваскуляризации. После проведения первичного ЧТКВ пациенты должны оставаться в палате интенсивной терапии, по крайней мере, в течение 24 часов для своевременного выявления ишемии миокарда и немедленного оказания соответствующей помощи. Повышение частоты острых тромбозов стентов было отмечено у пациентов с

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАССВАНО
118633

ОИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧТКВ. Большая часть таких случаев не были фатальными. Повышенный риск острого тромбоза стента отмечен в течение первых четырех часов после окончания процедуры у пациентов, у которых либо прервали инфузию бивалирудина в конце процедуры, либо проводили инфузию в сниженной дозе 0,25 мг/кг/ч (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Оставшийся неиспользованный препарат должен быть немедленно утилизирован. Не допускается повторное использование шприца или игл.

Любой неиспользованный или расходный материал должен быть утилизирован согласно местным требованиям.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Бивалирудин Дж на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 250 мг.

По 250 мг в пересчете на бивалирудин во флакон из бесцветного прозрачного стекла (USP тип I) вместимостью 10 мл, укупоренный резиновой пробкой, закатанный алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой типа «Flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

Производитель

Станекс Драгз Энд Кемикалз Пвт. Лтд., Индия

118633

Участок № 112, Фаза -3, ИДА, Черлапалли, Хайдарабад - 500059, штат Телангана, Индия

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Джодас Экспоим», Россия

109651, г. Москва, ул. Перерва, д.9, стр.1

телефон/факс: (499) 503-01-92

Директор по экономике
ООО «Джодас Экспоим»

Джиоти Лумба

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4
ФГБУ ЦЭККМП

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005816-250919
СОГЛАСОВАНО

118633