

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бивалирудин Ромфарм, 250 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бивалирудин.

Каждый флакон содержит 250 мг бивалирудина.

Каждый мл раствора после восстановления (концентрата) содержит 50 мг бивалирудина. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения.

Уплотненная масса или лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Бивалирудин Ромфарм показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в качестве антикоагулянта:

- 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 электрокардиограмме (ЭКГ);
- при наличии нестабильной стенокардии или ОИМ без подъема сегмента ST у пациентов, которым показано срочное или ранее ЧТКВ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования***При проведении ЧТКВ***

Препарат Бивалирудин Ромфарм 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.

Пациенты 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 4.4).

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

Пациенты с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъема сегмента ST

Начальная доза препарата Бивалирудин Ромфарм, которая вводится внутривенно струйно пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), 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 Ромфарм 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 продолжаться 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.

Пациенты, которым предстоит аортокоронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце

Инфузию препарата необходимо продолжать до начала хирургической процедуры. Непосредственно перед АКШ препарат Бивалирудин Ромфарм 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.

Пациенты, которым АКШ планируют проводить в условиях искусственного кровообращения

Внутривенное введение препарата Бивалирудин Ромфарм следует прекратить за 1 час до операции, после чего рекомендуется начать лечение нефракционированным гепарином (НФГ).

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

При значениях АВС более 225 секунд, дальнейшего контроля данного показателя не требуется при поддержании дозы препарата Бивалирудин Ромфарм в пределах 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.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

При тяжелой степени почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Бивалирудин Ромфарм, противопоказано (см. раздел 4.3).

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 Ромфарм 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 Ромфарм (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.

Пациенты 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Бивалирудин Ромфарм у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Только для внутривенного введения!

Не вводить внутримышечно!

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

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

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к бивалирудину, к гирудину (пиявкам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Брахиотерапия

Препарат Бивалирудин Ромфарм следует применять с осторожностью при проведении бета-брахиотерапии, учитывая случаи тромбообразования при проведении гамма-брахиотерапии.

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.

При появлении симптомов или подозрении на кровотечение, введение препарата Бивалирудин Ромфарм 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

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

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 Ромфарм с ингибиторами агрегации тромбоцитов или антикоагулянтами.

У пациентов, принимающих варфарин, которым вводили препарат Бивалирудин Ромфарм, контроль международного нормализованного отношения (МНО) после прекращения введения препарата Бивалирудин Ромфарм 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 ($\leq 1/10\,000$). 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 ОИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧТКВ. Большая часть таких случаев не были летальными. Повышенный риск острого тромбоза стента отмечен в течение первых четырех часов после окончания процедуры у пациентов, которым либо прервали инфузию бивалирудина в конце процедуры, либо проводили инфузию в сниженной дозе 0,25 мг/кг/ч (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния бивалирудина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций приведена в следующей градации согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс (СОК)	Частота	Нежелательные реакции
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 зрения	редко	внутриглазное кровоизлияние
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	редко	кровотечение из уха
Нарушения со стороны сердца	редко	инфаркт миокарда, тампонада сердца, перикардialное 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

Желудочно-кишечные нарушения	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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	редко	боль в спине, боль в паховой области
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	гематурия
Общие нарушения и реакции 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 международного нормализованного отношения (МНО)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	редко	реперфузионное повреждение (замедленный реперфузионный кровоток или его отсутствие), контузия

а – нежелательные явления (НЯ), зарегистрированные в пострегистрационном периоде применения бивалирудина;

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

с – детали мониторинга острого тромбоза стента указаны в подразделе ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

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)

Локализация 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 (<i>The Thrombolysis in Myocardial Infarction</i> (не связанные с АКШ))	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

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

В целом, невыраженные кровотечения наблюдались очень часто ($\geq 1/10$), а выраженные – часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$).

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 $\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств–членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4. стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>.

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05; (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: paira@pharm.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am.

Республика Беларусь

Унитарное Предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: repl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz.

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: + 996 312 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg.

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы тромбина.

Код АТХ: B01AE06.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 C и агрегацию тромбоцитов. Бивалирудин обладает высокой селективностью к тромбину с константой ингибирования (K_1), равной 2,3 нМ, и не требует присутствия ко-факторов.

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.

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, Арг3-Про4 связь, что приводит к восстановлению функции активного участка тромбина. Поэтому первоначально бивалирудин действует как полный неконкурентный ингибитор тромбина, но с течением времени 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 АВС, аЧТВ, ПВ /МНО и ТВ. Внутривенное введение бивалирудина вызывает измеримый антикоагулянтный эффект уже через несколько минут.

Бивалирудин эффективен у пациентов при проведении 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Биотрансформация

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 Arg3-Pro4 N-концевой последовательности под действием тромбина, не является активным из-за потери сродства к каталитическому активному участку тромбина.

Элиминация

Около 20% бивалирудина выводится в неизменном виде почками.

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 $3,4 \pm 0,5$ мл/мин/кг.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетические параметры носят линейный характер.

Печеночная недостаточность

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 P450.

Почечная недостаточность

Системный клиренс бивалирудина снижается в зависимости от 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 4).

Таблица 4. 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 Ромфарм необходимо контролировать параметры коагуляции, например, АВС.

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

2 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH).

6.2. Несовместимость

Не допускается использование системы для внутривенного введения препарата Бивалирудин Ромфарм 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 5 указаны лекарственные препараты, у которых несовместимость с бивалирудином зависит от их концентрации в растворе.

Таблица 5. 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

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора с использованием стерильной воды для инъекций подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 до 8°C.

После разведения

Химическая и физическая стабильность восстановленного и разведенного раствора с использованием 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы, подтверждена в течение 24 часов при температуре от 15 до 25°C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Специальных условий хранения не требуется.

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в подразделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг действующего вещества помещают во флакон вместимостью 10 мл (типа 6R) из прозрачного стекла гидролитического класса I, закрытый пробкой из бромбутилкаучука серого цвета и обжатый алюминиевым колпачком с открывающейся белой пластмассовой крышечкой типа «Flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетку. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 5 флаконов в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и с покрытием из пленки полиэтилентерефталата/полиэтилена.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Рекомендации по приготовлению раствора и применению

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

Во флакон препарата Бивалирудин Ромфарм добавляют 5 мл воды для инъекций и осторожно покачивают флакон до полного растворения и получения прозрачного

раствора. Приготовленный восстановленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

С помощью стерильного шприца с иглой из флакона отбирают 5 мл полученного раствора, который далее разводят 5% раствором декстрозы (глюкозы) или 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема 50 мл для получения конечной концентрации бивалирудина 5 мг/мл. Приготовленный разведенный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Парентеральные лекарственные препараты перед введением следует визуально проверять на наличие механических включений и цветовых изменений. Если раствор имеет другой цвет или в нем определяются видимые включения, его применение не допускается.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Румыния

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов

Телефон: + 4021 3504640

Факс: + 4021 3504641

Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ромфарма»

Адрес: 121596, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Можайский, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, помещ. 23/6

Телефон/факс: (495) 787-78-44

Адрес электронной почты: info@rompharm.ru.

Республика Беларусь

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +7 (495) 799-21-86

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru.

Республика Казахстан, Кыргызская Республика

Представительство К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: 050013, г. Алматы, Бульвар Бухар Жырау, д. 33, БЦ «Женіс», офис 41

Телефон: 8 (727) 247-07-85

Факс: 8 (727) 376-35-88

Адрес электронной почты: amangul-62@mail.ru.

Республика Армения

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: 075100, Румыния, уезд Ильфов, г. Отопень, ул. Ероилор №1А

Телефон: + 4021 3504640

Факс: + 4021 3504641

Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бивалирудин Ромфарм доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.