

# BIWALIRUDYNA ACCORD 250 MG

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE DAWKOWANIA I PODAWANIA W PRZYPADKU PCI ORAZ PIERWOTNEJ PCI

accord

**WSKAZANIE:** Lek Biwalirudyna Accord jest wskazany w leczeniu przeciwzakrzepowym u dorosłych pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), w tym u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których wykonuje się pierwotną procedurę PCI. Lek Biwalirudyna Accord należy podawać z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem.



Lek Biwalirudyna Accord **musi** być podawany w postaci bolusa, a bezpośrednio po nim we wlewie dożylnym, nawet jeśli planowana jest krótka procedura PCI. Nie stosować leku bez rozcieńczania.

ZALECANA DAWKA	BOLUS: WSZYSTYCH PACJENCI 0,75 mg/kg		WLEW: PRAWIDŁOWA CZYNNOŚĆ NEREK ORAZ ŁAGODNE ZABURZENIA CZYNNOŚCI NEREK 1,75 mg/kg/h Co najmniej w czasie trwania PCI	LUB	WLEW: UMIARKOWANE ZABURZENIA CZYNNOŚCI NEREK 1,4 mg/kg/h Co najmniej w czasie trwania PCI
	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	
Masa ciała pacjenta (kg)					
38-42	6	14	11		
43-47	7	16	12,5		
48-52	7,5	17,5	14		
53-57	8	19	15,5		
58-62	9	21	17		
63-67	10	23	18		
68-72	10,5	24,5	19,5		
73-77	11	26	21		
78-82	12	28	22,5		
83-87	13	30	24		
88-92	13,5	31,5	25		
93-97	14	33	26,5		
98-102	15	35	28		
103-107	16	37	29,5		
108-112	16,5	38,5	31		
113-117	17	40	32		
118-122	18	42	33,5		
123-127	19	44	35		
128-132	19,5	45,5	36,5		
133-137	20	47	38		
138-142	21	49	39		
143-147	22	51	40,5		
148-152	22,5	52,5	42		
153-157	23	54	43,5		
158-162	24	56	45		
163-167	25	58	46		
168-172	25,5	59,5	47,5		
173-177	26	61	49		
178-182	27	63	50,5		
183-187	28	65	52		
188-192	28,5	66,5	53		
193-197	29	68	54,5		
198-202	30	70	56		



### Instrukcje dotyczące dawkowania po PCI:

Wlew 1,75 mg/kg/h można kontynuować przez okres do 4 godzin po PCI i w zmniejszonej dawce 0,25 mg/kg/h przez dodatkowe 4-12 godzin, jeśli jest konieczne ze względów klinicznych. U pacjentów ze **STEMI**, wlew w dawce 1,75 mg/kg/h **powinien** być kontynuowany przez okres do 4 godzin po PCI i w zmniejszonej dawce 0,25 mg/kg/h przez dodatkowe 4-12 godzin, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.



### ZABURZENIA CZYNNOŚCI NEREK:

Lek Biwalirudyna Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z **ciężkimi** zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min), a także u pacjentów dializowanych. W przypadku **umiarkowanych** zaburzeń czynności nerek (GFR 30-59 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawki bolusa. Pozostaje ona na poziomie 0,75 mg/kg. Szybkość wlewu **powinna** zostać zmniejszona do 1,4 mg/



### Niezgodności z lekiem Biwalirudyna Accord:

#### Niezgodności włączenia dożylnego:

alteplaza, chlorowodorek amiodaronu, amfoterycyna B, chlorowodorek chloropromazyne, diazepam, edysylan prochlorperazyne, reteplaza, streptokinaza, chlorowodorek wankomycyny.

#### Niezgodność z lekiem Biwalirudyna Accord w większych stężeniach:

chlorowodorek dobutaminy, famotydyna, mleczan haloperydolu, chlorowodorek labetalolu, lorazepam, chlorowodorek prometazyne; więcej informacji zawiera ChPL.



### Instrukcje dotyczące podawania:

#### REKONSTYTUCJA

- **DODAC** do fiołki 5 ml wody do wstrzykiwań.
- **OBACAC** delikatnie, aż do rozpuszczenia całego materiału. Po odtworzeniu, 1 ml zawiera 50 mg biwalirudyny.

#### ROZCIEŃCZENIE

- **POBRAC** zawartości fiołki.
- **ROZCIEŃCZYĆ** w całkowitej objętości 50 ml 5% roztworu glukozy w wodzie lub 0,9% (9 mg/ml) chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie należy używać roztworów zawierających cząstki stałe. Po rozcieńczeniu, 1 ml zawiera 5 mg biwalirudyny.

#### REKONSTYTUCJA

- **POBRAC** dawkę bolusa z worka infuzyjnego i podać bolus za pomocą szybkiego wstrzyknięcia dożylnego przed rozpoczęciem procedury; upewnić się, że wkłucia dożylna są przygotowane, a następnie rozpocząć i kontynuować wlew bezpośrednio po dawce bolusa, aby zapewnić ciągłość dostarczania leku pacjentowi.



Zamiana z heparyny na Biwalirudynę Accord



0:30 MIN

Z NIEFRAKJONOWANEJ HEPARYNY (UFH) NA BIWALIRUDYNĘ ACCORD:

Przerwać UFH podawaną dożylnie na 30 MINUT przed rozpoczęciem podawania leku Biwalirudyna



8:00 GODZ

Z HEPARYNY DROBNOCZĄSTECZKOWEJ (LMWH) NA Bivalirudin Accord Healthcare (IV):

Przerwać LMWH podawaną podskórnie na 8 GODZIN przed rozpoczęciem podawania leku Biwalirudyna Accord.

## SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU

- Biwalirudyna Accord, 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań /do infuzji.
- Każda fiolka zawiera 250 mg biwalirudyny. Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 50 mg biwalirudyny. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg biwalirudyny.
- Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda fiolka zawiera mniej niż 23 mg sodu (1 mmol). Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
- Rekonstytucja koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji. Po odtworzeniu roztwór o stężeniu 50 mg/ml ma pH w zakresie 4,6 do 6,0 i osmolalność od 250 do 450 mOsm/kg.

### Wskazania do stosowania.

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

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

Produkt Biwalirudyna Accord należy stosować z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem.

### Dawkowanie i sposób podawania.

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

### Dawkowanie.

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

Zalecane dawkowanie biwalirudyny u pacjentów przygotowywanych do PCI to 0,75 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym produkt podaje się we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę, przynajmniej przez cały czas trwania zabiegu. Wlew można kontynuować w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę do 4 godzin po zakończeniu PCI, o ile jest to uzasadnione klinicznie, a u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wlew w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę należy kontynuować do 4 godzin po zakończeniu PCI. Infuzję można kontynuować w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę przez kolejnych 4 do 12 godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie. Pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

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

Zalecana dawka początkowa biwalirudyny dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS - acute coronary syndrome) leczonych farmakologicznie to 0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu

dożylnym (bolus), a następnie 0,25 mg/kg/h we wlewie dożylnym. Pacjenci, u których kontynuacja leczenia jest niezbędna, mogą mieć podawany produkt we wlewie dożylnym w dawce 0,25 mg/kg mc. na godzinę do 72 godzin. U pacjentów leczonych farmakologicznie przygotowywanych do PCI przed zabiegiem należy podać dodatkowo bivalirudynę w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a następnie 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym w czasie trwania zabiegu. Po wykonaniu PCI lek można podawać w zmniejszonej dawce do 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę przez 4 do 12 godzin, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

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

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

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

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

Podaż infuzyjną należy rozpocząć natychmiast po podaniu dawki w bolusie, w celu zapewnienia rozpoczęcia podaży infuzyjnej produktu pacjentowi przed zabiegiem i jego nieprzerwanej kontynuacji przez cały okres zabiegu. Bezpieczeństwo i skuteczność podawania dawki bivalirudyny w bolusie bez kolejnej infuzji nie zostało określone i nie jest zalecane, nawet jeśli jest planowany krótki zabieg PCI. Wzrost czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT - activated clotting time) może być stosowany jako wskaźnik potwierdzający, że pacjent otrzymał bivalirudynę.

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

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

W przypadku gdy obserwuje się niewystarczający wzrost ACT należy rozważyć możliwość wystąpienia błędu dotyczącego podawania produktu, na przykład niewystarczające wymieszanie produktu Bivalirudyna Accord lub awarie sprzętu do podawania dożylnego. Koszulkę tętniczną można usunąć po upływie 2 godzin od zakończenia podawania wlewu bivalirudyny bez konieczności monitorowania układu krzepnięcia.

#### Stosowanie z innymi lekami przeciwzakrzepowymi.

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

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

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

### Niewydolność nerek.

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

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

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

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

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

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

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Dzieci i młodzież

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

### Sposób podawania

Produkt Biwalirudyna Accord jest przeznaczony do stosowania dożylnego.

Produkt Biwalirudyna Accord należy najpierw odtworzyć do postaci roztworu zawierającego biwalirudynę w stężeniu 50 mg/ml.

Odtworzony materiał poddaje się następnie dalszemu rozcieńczeniu do całkowitej objętości 50 ml, aby otrzymać roztwór biwalirudyny o stężeniu 5 mg/ml. Odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać. Odtworzony lub rozcieńczony roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub barwy lekko żółtej.

Produkt Biwalirudyna Accord podawany jest w ilości zależnej od masy ciała pacjenta w schemacie obejmującym bezpośrednie wstrzyknięcie dożylnie (bolus), a następnie dożylną infuzję. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przez podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

### Przeciwwskazania

Produkt Bivalirudyna Accord jest przeciwwskazany u pacjentów:

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

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

## Krwotok

W czasie leczenia pacjent musi być uważnie obserwowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia, w szczególności wówczas, gdy bivalirudyna jest stosowana równocześnie z innym lekiem przeciwzakrzepowym (patrz punkt 4.5 ChPL). Chociaż większość przypadków krwawień związanych ze stosowaniem bivalirudyny u pacjentów poddawanych PCI występuje w miejscu wkłucia do tętnicy, to jednak istnieje możliwość wystąpienia krwotoku w dowolnym miejscu w trakcie leczenia. Na wystąpienie krwotoku może wskazywać niewyjaśniony spadek hematokrytu, stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi. W razie stwierdzenia lub podejrzenia krwawienia należy przerwać leczenie. Nie jest znane antidotum na bivalirudynę, ale jej działanie zanika dość szybko ( $T_{1/2}$  wynosi 35 do 40 minut). Wydłużony czas wlewu bivalirudyny w zalecanych dawkach po zakończeniu PCI nie był związany ze zwiększoną częstością występowania przypadków krwawienia (patrz punkt 4.2 ChPL).

## Stosowanie z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwzakrzepowymi.

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

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

## Nadwrażliwość

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

Przypadki pojawienia się przeciwciał przeciwko bivalirudynie obserwowano rzadko, a ich występowanie nie wiązało się z klinicznym rozpoznaniem reakcji alergicznych lub anafilaktycznych.

W przypadku pacjentów, u których uprzednie stosowanie lepirudyny spowodowało wytwarzanie przeciwciał przeciwko lepirudynie, należy zachować ostrożność.

### Ostra zakrzepica w stencie

Ostrą zakrzepicę w stencie (<24 godziny) obserwowano u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI). Leczenie polegało na ponownej rewaskularyzacji naczynia (ang. Target Vessel Revascularisation -TVR) (patrz punkt 4.8 i 5.1 ChPL). Większość tych przypadków nie prowadziła do zgonu. Zwiększone ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie obserwowano w ciągu pierwszych 4 godzin od zakończenia zabiegu u pacjentów, u których wlew biwalirudyny przerwano po zakończeniu zabiegu lub którym podawano wlew ciągły w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjent powinien pozostać co najmniej przez dobę w szpitalu posiadającym odpowiednie środki do leczenia powikłań niedokrwiennych, a pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

### Brachyterapia

Śródzabiegowe tworzenie się skrzepliny obserwowano w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania gamma i po podaniu biwalirudyny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Biwalirudyna Accord w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania beta.

### Substancja pomocnicza.

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

### Działania niepożądane

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): mały krwotok w jakimkolwiek miejscu; Często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): spadek stężenia hemoglobiny, duży krwotok w jakimkolwiek miejscu, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, krwiak podskórny, krwotok w miejscu dostępu, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia  $>5$ cm, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia  $< 5$ cm; Niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): trombocytopenia, niedokrwistość, nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs, w tym również doniesienia o ich śmiertelnym skutku, bóle głowy, krwiak, niedociśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, krwiotłucie, krwotok z gardła, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym wymioty krwawe, stolce smoliste, krwotok z przetyku, krwotok z odbytu), krwotok w przestrzeni pozaotrzewnowej, krwotok z dziąseł, nudności, krwimocz;

Rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ): podwyższenie INR, krwotok śródczaszkowy, krwotok do gałki ocznej, krwotok z ucha, zawał mięśnia sercowego, tamponada serca, krwotok do worka osierdziowego, zakrzepica tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, bradykardia, częstoskurcz komorowy, bóle w klatce piersiowej, zakrzepica w stencie naczynia wieńcowego, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, zakrzepica, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, przetoka tętniczo-żylna, zakrzepica związana z cewnikiem, naczyniowy tętniak rzekomy, krwotok płucny, duszność, krwotok w jamie otrzewnej, krwiak w przestrzeni pozaotrzewnowej, wymioty, wysypka, pokrzywka, bóle pleców, bóle w pachwinie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia), uszkodzenie reperfuzyjne (brak odpływu lub powolny odpływ), stłuczenie; Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): zespół ciasnoty międzypowięziowej.

**Rodzaj i zawartość opakowania:** 1 fiolka, 5 fiolek lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Accord Healthcare Limited, Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, HA1 4HF Middlesex, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23487.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu /data przedłużenia pozwolenia: 13.10.2016.

Data zatwierdzenia /częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 13.10.2016.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Ważne jest, aby niezwłocznie zgłaszać do Accord jakiegokolwiek podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Biwalirudyna Accord, aby pomóc w pełni scharakteryzować profil bezpieczeństwa produktu.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49 21 301  
faks: + 48 22 49 21 309  
e mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

#### **Accord Healthcare Polska**

ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa  
tel: + 48 22 577 28 00  
fax: + 48 22 577 29 01  
email: [office@accord-healthcare.pl](mailto:office@accord-healthcare.pl)





# BIWALIRUDYNA ACCORD 250 MG

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE DAWKOWANIA I PODAWANIA U LECZONYCH FARMAKOLOGICZNIE PACJENTÓW Z OSTRYM ZESPOŁEM WIĘNCOWYM (ACS) PODDAWANYCH PILNEJ LUBWCZESNEJ INTERWENCJI

accord

**WSKAZANIA:** Leczenie dorosłych pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną/zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI), z planowaną pilną lub wczesną interwencją. Lek Biwalirudyna Accord należy podawać jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem.



Lek Biwalirudyna Accord **musi** być podawany w postaci bolusa, a bezpośrednio po nim we wlewie dożylnym, nawet jeśli planowana jest krótka procedura PCI. Nie stosować leku bez rozcieńczania.

PRZED PRACOWNIĄ CEWNIKOWANIA			PRACOWNIA CEWNIKOWANIA		
BOLUS: WSZYSTY PACJENCI 0,1 mg/kg	WLEW: WSZYSTY PACJENCI 0,25 mg/kg/h Przez okres do 72 godzin	Jeśli pacjent przystępuje do PCI lub CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego otrzymując wlew w dawce 0,25 mg/kg/h	BBOLUS: WSZYSTY PACJENCI JUŻ OTRZYMUJĄCY BIWALIRUDYNĘ 0,5 mg/kg	IWLEW: PRAWIDŁOWA CZYNNOŚĆ NEREK ORAZ ŁAGODNE ZABURZENIA CZYNNOŚCI NEREK 1,75 mg/kg/h* Co najmniej w czasie trwania procedury PCI	WLEW: UMIARKOWANE ZABURZENIA CZYNNOŚCI NEREK 1,4 mg/kg/h* Co najmniej w czasie trwania procedury PCI
Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	Masa ciała pacjenta (kg)	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)	Objętość (ml) rozcieńczonego roztworu (5 mg/ml biwalirudyny)
0,8	2	38-42			
0,9	2,3	43-47	4	14	11
1	2,5	48-52	4,5	16	12,5
1,1	2,8	53-57	5	17,5	14
1,2	3	58-62	5,5	19	15,5
1,3	3,3	63-67	6	21	17
1,5	3,5	68-72	6,5	23	18
1,5	3,8	73-77	7	24,5	19,5
1,6	4	78-82	7,5	26	21
1,7	4,3	83-87	8	28	22,5
1,8	4,5	88-92	8,5	30	24
1,9	4,8	93-97	9	31,5	25
2	5	98-102	9,5	33	26,5
2,1	5,3	103-107	10	35	28
2,2	5,5	108-112	10,5	37	29,5
2,3	5,8	113-117	11	38,5	31
2,4	6	118-122	11,5	40	32
2,5	6,3	123-127	12	42	33,5
2,6	6,5	128-132	12,5	44	35
2,7	6,8	133-137	13	45,5	36,5
2,8	7	138-142	13,5	47	38
2,9	7,3	143-147	14	49	39
3	7,5	148-152	14,5	51	40,5
3,1	7,8	153-157	15	52,5	42
3,2	8	158-162	15,5	54	43,5
3,3	8,3	163-167	16	56	45
3,4	8,5	168-172	16,5	58	46
3,5	8,8	173-177	17	59,5	47,5
3,6	9	178-182	17,5	61	49
3,7	9,3	183-187	18	63	50,5
3,8	9,5	188-192	18,5	65	52

\* Po zabiegu PCI, wlew w zmniejszonej dawce 0,25 mg/kg/h może być wznowiony przez 4-12 godzin, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.



## ZABURZENIA CZYNNOŚCI NEREK

Lek Biwalirudyna Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min), a także u pacjentów dializowanych. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (GFR 30-59 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawki bolusa.

- Przed pobytem w pracowni cewnikowania: nie jest wymagane dostosowanie dawki wlewu.
- W trakcie pobytu w pracowni cewnikowania: szybkość wlewu powinna zostać zmniejszona do 1,4 mg/kg/h.



## Niezgodności z lekiem Biwalirudyna Accord:

### Niezgodności wktucia dożylnego:

alteplaza, chlorowodorek amidofarony, amfoterycyna B, chlorowodorek chloropromazy, diazepam, edysylan prochlorperazy, reteplaza, streptokinaza, chlorowodorek wankomycyny.

### Niezgodność z lekiem Biwalirudyna Accord w większych stężeniach:

chlorowodorek dobutaminy, famotydyna, mleczan haloperydolu, chlorowodorek labetalolu, lorazepam, chlorowodorek tiometazy: więcej informacji zawiera CI-PL.

## BIWALIRUDYNA ACCORD 250 MG

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE DAWKOWANIA I PODAWANIA U LECZONYCH FARMAKOLOGICZNIE PACJENTÓW Z OSTRYM ZESPOŁEM WIĘCOWYM (ACS) PODDAWANYCH PILNEJ LUBWCZESNEJ INTERWENCJI



### Zamiana z heparyny na Biwalirudynę Accord:

**0:30  
MIN**

#### Z NIEFRAKJONOWANEJ HEPARYNY (UFH) NA BIWALIRUDYNĘ ACCORD

Przerwać UFH podawaną dożylnie na **30 MINUT** przed rozpoczęciem podawania leku Biwalirudyna Accord.

**8:00  
GODZ**

#### Z HEPARYNY DROBNOCZĄSTECZKOWEJ (LMWH) NA BIWALIRUDYNĘ ACCORD

Przerwać LMWH podawaną podskórnie na **8 GODZIN** przed rozpoczęciem podawania leku Biwalirudyna Accord.

### Instrukcje dotyczące podawania:



#### REKONSTYTUCJA

- **DODAC** do fiolki 5 ml wody do wstrzykiwań.
- **OBRACAĆ** delikatnie, aż do rozpuszczenia całego materiału. Po odtworzeniu, 1 ml zawiera 50 mg biwalirudyny.



#### ROZCIEŃCZENIE

- **POBRAĆ** zawartości fiolki.
- **ROZCIEŃCZYĆ** w całkowitej objętości 50 ml 5% roztworu glukozy w wodzie lub 0,9% (9 mg/ml) chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie należy używać roztworów zawierających cząstki stałe. Po rozcieńczeniu, 1 ml zawiera 5 mg biwalirudyny.



#### PODAWANIE

- **POBRAĆ** dawkę bolusa z worka infuzyjnego i podać bolus za pomocą szybkiego wstrzyknięcia dożylnego przed rozpoczęciem procedury; upewnić się, że wkłucia dożylnie są przygotowane, a następnie rozpocząć i kontynuować wlew bezpośrednio po dawce bolusa, aby zapewnić ciągłość dostarczania leku pacjentowi.

## SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU

- Bivalirudyna Accord, 250 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.
- Każda fiolka zawiera 250 mg bivalirudyny. Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 50 mg bivalirudyny. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 5 mg bivalirudyny.
- Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda fiolka zawiera mniej niż 23 mg sodu (1 mmol). Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
- Rekonstrukcja koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji. Po odtworzeniu roztwór stężeniu 50 mg/ml ma pH w zakresie 4,6 do 6,0 i osmolalność od 250 do 450 mOsm/kg.

### Wskazania do stosowania

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

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

Produkt Bivalirudyna Accord należy stosować z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem.

### Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie

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

Zalecane dawkowanie bivalirudyny u pacjentów przygotowywanych do PCI to 0,75 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), bezpośrednio po którym produkt podaje się we wlewie dożylnym z szybkością 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę, przynajmniej przez cały czas trwania zabiegu. Wlew można kontynuować w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę do 4 godzin po zakończeniu PCI, o ile jest to uzasadnione klinicznie, a u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wlew w dawce 1,75 mg/kg mc. na godzinę należy kontynuować do 4 godzin po zakończeniu PCI. Infuzję można kontynuować w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę przez kolejne 4 do 12 godzin, o ile jest to uzasadnione klinicznie. Pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

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

Zalecana dawka początkowa bivalirudyny dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS - acute coronary syndrome) leczonych farmakologicznie to 0,1 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu

dożylnym (bolus), a następnie 0,25 mg/kg/h we wlewie dożylnym. Pacjenci, u których kontynuacja leczenia jest niezbędna, mogą mieć podawany produkt we wlewie dożylnym w dawce 0,25 mg/kg mc. na godzinę do 72 godzin. U pacjentów leczonych farmakologicznie przygotowywanych do PCI przed zabiegiem należy podać dodatkowo biwalirudynę w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a następnie 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę we wlewie dożylnym w czasie trwania zabiegu. Po wykonaniu PCI lek można podawać w zmniejszonej dawce do 0,25 mg/kg masy ciała na godzinę przez 4 do 12 godzin, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (ang. CABG - coronary artery bypass graft) bez krążenia pozaustrojowego, podawanie biwalirudyny we wlewie dożylnym powinno być kontynuowane do zabiegu. Przed zabiegiem należy podać produkt w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a następnie kontynuować podawanie produktu we wlewie dożylnym w dawce 1,75 mg/kg masy ciała na godzinę przez okres trwania zabiegu. U pacjentów przygotowywanych do CABG z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, wlew dożylny biwalirudyny należy kontynuować do 1 godziny przed zabiegiem. Następnie wlew należy przerwać, a pacjentowi należy podać niefrakcjonowaną heparynę (ang. UFH - unfractionated heparin).

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

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

Podaż infuzyjną należy rozpocząć natychmiast po podaniu dawki w bolusie, w celu zapewnienia rozpoczęcia podaży infuzyjnej produktu pacjentowi przed zabiegiem i jego nieprzerwanej kontynuacji przez cały okres zabiegu. Bezpieczeństwo i skuteczność podawania dawki biwalirudyny w bolusie bez kolejnej infuzji nie zostało określone i nie jest zalecane, nawet jeśli jest planowany krótki zabieg PCI. Wzrost czasu krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT - activated clotting time) może być stosowany jako wskaźnik potwierdzający, że pacjent otrzymał biwalirudynę.

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

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

W przypadku gdy obserwuje się niewystarczający wzrost ACT należy rozważyć możliwość wystąpienia błędu dotyczącego podawania produktu, na przykład niewystarczające wymieszanie produktu Biwalirudyna Accord lub awarie sprzętu do podawania dożylnego. Koszulkę tętniczną można usunąć po upływie 2 godzin od zakończenia podawania wlewu biwalirudyny bez konieczności monitorowania układu krzepnięcia.

#### Stosowanie z innymi lekami przeciwzakrzepowymi

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

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

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

### Niewydolność nerek

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

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

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

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

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

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

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Dzieci i młodzież

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

### Sposób podawania

Produkt Biwalirudyna Accord jest przeznaczony do stosowania dożylnego.

Produkt Biwalirudyna Accord należy najpierw odtworzyć do postaci roztworu zawierającego biwalirudynę w stężeniu 50 mg/ml.

Odtworzony materiał poddaje się następnie dalszemu rozcieńczeniu do całkowitej objętości 50 ml, aby otrzymać roztwór biwalirudyny o stężeniu 5 mg/ml. Odtworzony i rozcieńczony produkt należy przed podaniem dokładnie wymieszać. Odtworzony lub rozcieńczony roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub barwy lekko żółtej.

Produkt Biwalirudyna Accord podawany jest w ilości zależnej od masy ciała pacjenta w schemacie obejmującym bezpośrednie wstrzyknięcie dożylnie (bolus), a następnie dożylną infuzję. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przez podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL

### Przeciwwskazania

Produkt Bivalirudyna Accord jest przeciwwskazany u pacjentów:

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

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

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

## Krwotok

W czasie leczenia pacjent musi być uważnie obserwowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia, w szczególności wówczas, gdy bivalirudyna jest stosowana równocześnie z innym lekiem przeciwzakrzepowym (patrz punkt 4.5 ChPL). Chociaż większość przypadków krwawień związanych ze stosowaniem bivalirudyny u pacjentów poddawanych PCI występuje w miejscu wkłucia do tętnicy, to jednak istnieje możliwość wystąpienia krwotoku w dowolnym miejscu w trakcie leczenia. Na wystąpienie krwotoku może wskazywać niewyjaśniony spadek hematokrytu, stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi. W razie stwierdzenia lub podejrzenia krwawienia należy przerwać leczenie. Nie jest znane antidotum na bivalirudynę, ale jej działanie zanika dość szybko (T<sub>1/2</sub> wynosi 35 do 40 minut). Wydłużony czas wlewu bivalirudyny w zalecanych dawkach po zakończeniu PCI nie był związany ze zwiększoną częstością występowania przypadków krwawienia (patrz punkt 4.2 ChPL).

## Stosowanie z lekami przeciw płytkowymi lub przeciwzakrzepowymi.

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

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

## Nadwrażliwość

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

Przypadki pojawienia się przeciwciał przeciwko bivalirudynie obserwowano rzadko, a ich występowanie nie wiązało się z klinicznym rozpoznaniem reakcji alergicznych lub anafilaktycznych.

W przypadku pacjentów, u których uprzednie stosowanie lepirudyny spowodowało wytwarzanie przeciwciał przeciwko lepirudynie, należy zachować ostrożność.

### Ostra zakrzepica w stencie

Ostrą zakrzepicę w stencie (<24 godziny) obserwowano u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI). Leczenie polegało na ponownej rewaskularyzacji naczynia (ang. Target Vessel Revascularisation -TVR) (patrz punkt 4.8 i 5.1 ChPL). Większość tych przypadków nie prowadziła do zgonu. Zwiększone ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie obserwowano w ciągu pierwszych 4 godzin od zakończenia zabiegu u pacjentów, u których wlew bivalirudyny przerwano po zakończeniu zabiegu lub którym podawano wlew ciągły w dawce zmniejszonej do 0,25 mg/kg mc. na godzinę (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjent powinien pozostać co najmniej przez dobę w szpitalu posiadającym odpowiednie środki do leczenia powikłań niedokrwiennych, a pacjentów, u których wykonano zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) należy uważnie monitorować podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego.

### Brachyterapia

Śródzabiegowe tworzenie się skrzepliny obserwowano w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania gamma i po podaniu bivalirudyny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Bivalirudyna Accord w czasie zabiegów brachyterapii z użyciem promieniowania beta.

### Substancja pomocnicza

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

### Działania niepożądane

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): mały krwotok w jakimkolwiek miejscu; Często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): spadek stężenia hemoglobiny, duży krwotok w jakimkolwiek miejscu, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, krwiak podskórny, krwotok w miejscu dostępu, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia  $>5$ cm, krwiak w miejscu wkłucia się do naczynia  $< 5$ cm; Niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): trombocytopenia, niedokrwistość, nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs, w tym również doniesienia o ich śmiertelnym skutku, bóle głowy, krwiak, niedociśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok z gardła, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym wymioty krwawe, stolce smoliste, krwotok z przełyku, krwotok z odbytu), krwotok w przestrzeni pozaozrownowej, krwotok z dziąseł, nudności, krwiomocz;

Rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ): podwyższenie INR, krwotok śródczaszkowy, krwotok do gałki ocznej, krwotok z ucha, zawał mięśnia sercowego, tamponada serca, krwotok do worka osierdziowego, zakrzepica tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, bradykardia, częstoskurcz komorowy, bóle w klatce piersiowej, zakrzepica w stencie naczynia wieńcowego, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, zakrzepica, w tym również doniesienia o skutku śmiertelnym, przetoka tętniczo-żylna, zakrzepica związana z cewnikiem, naczyniowy tętniak rzekomy, krwotok płucny, duszność, krwotok w jamie otrzewnej, krwiak w przestrzeni pozaozrownowej, wymioty, wysypka, pokrzywka, bóle pleców, bóle w pachwinie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia), uszkodzenie reperfuzyjne (brak odpływu lub powolny odpływ), stłuczenie; Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): zespół ciasnoty międzypowięziowej.

**Rodzaj i zawartość opakowania:** 1 fiolka, 5 fiolek lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Accord Healthcare Limited, Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, HA1 4HF Middlesex, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23487.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu /data przedłużenia pozwolenia: 13.10.2016.

Data zatwierdzenia /częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 13.10.2016.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Ważne jest, aby niezwłocznie zgłaszać do Accord jakiegokolwiek podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Biwalirudyna Accord, aby pomóc w pełni scharakteryzować profil bezpieczeństwa produktu.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49 21 301  
faks: + 48 22 49 21 309  
e mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

#### **Accord Healthcare Polska**

ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa  
tel: + 48 22 577 28 00  
fax: + 48 22 577 29 01  
email: [office@accord-healthcare.pl](mailto:office@accord-healthcare.pl)