

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦИБОР 2500
ZIBOR 2500

Склад.

Діюча речовина: 1 мл розчину для ін'єкцій містить беміпарин натрій (гепарину низькомолекулярного натрієва сіль), що еквівалентний 12 500 МО (міжнародні одиниці) антифактора-Ха;
допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12.

Клінічні характеристики.

Показання. Профілактика тромбоемболій у пацієнтів при загальнохірургічних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу.

Протипоказання. Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію або гепарину. Імунологічно обумовлена гепарином тромбоцитопенія чи підозра на неї або наявність її в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч у зв'язку з порушенням згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці **центральної** нервової системи, органів зору або органів слуху. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС) у **рамках індукованої гепарином тромбоцитопенії**. Гострий бактеріальний ендокардит та хронічний ендокардит. Патологічні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія.

Спосіб застосування та дози. Дорослі. *Загально-хірургічні втручання з помірним ризиком виникнення венозної тромбоемболії.* У день хірургічного втручання вводять 2500 МО препарату шляхом підшкірної ін'єкції за 2 години до початку або через 6 годин після операції, а в наступні дні вводять підшкірно по 2500 МО кожні 24 години. Профілактично застосовують протягом періоду ризику розвитку тромбоемболії або до повного відновлення рухового режиму пацієнта. Загалом таке профілактичне лікування проводиться мінімум 7-10 діб після хірургічного втручання. *Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу.* У хворих, яким проводиться багаторазовий гемодіаліз тривалістю не більше 4 годин, за умови відсутності ризику кровотеч, профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу в процесі процедури досягається шляхом введення одноразової дози у формі болюсної ін'єкції препарату в артеріальне русло на початку сеансу гемодіалізу. Для хворих з масою тіла менше 60 кг доза становить 2500 МО антифактора Ха, а хворим з масою тіла більше 60 кг призначають дозу 3500 МО антифактора-Ха.

Препарат вводиться підшкірно в передньобокову ділянку живота або в задньобокову поперекову ділянку, поперемінно з правої і лівої сторони. Голка вводиться в складку шкіри перпендикулярно, а не під кутом. Місце ін'єкції розтирати не можна.

Хворі літнього віку. Корекція дозування не потрібна.

Особи з порушенням функції печінки і нирок. Недостатня кількість даних не дозволяє надати рекомендації щодо корекції дозування беміпарину для даної категорії пацієнтів.

Побічні реакції. Дуже часто спостерігається екімоз в місці ін'єкції. Часто спостерігаються гематома і біль в місці ін'єкції; кровотеча в ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту; легке, минуще підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) і гама-глутамілтранспептидаза. Іноді спостерігаються шкірні алергічні реакції (кропив'янка, свербіж); легка, минуща тромбоцитопенія (тип I). Рідко спостерігаються анафілактичні реакції (нудота, блювання, ядуха, бронхоспазм, набряк гортані, гіпотензія, кропив'янка, свербіж); тяжка тромбоцитопенія (тип II); некроз шкіри в місці ін'єкції; епідуральна і спинномозкова гематома після епідуральної спинномозкової анестезії або люмбальної пункції. Ці гематоми призводять до неврологічних порушень різного ступеня тяжкості, включаючи тривалий або постійний параліч. Довготривале лікування препаратами групи гепарину може

призводить до розвитку остеопорозу.

Передозування. Головним проявом передозування є кровотеча. Рішення про відміну терапії беміпарином приймається залежно від тяжкості геморагії і ризику тромбозу. Незначні геморагії рідко потребують спеціального лікування. Значні кровотечі вимагають призначення протаміну сульфату. Протамін сульфат призводить до часткового зниження анти-Ха-факторної активності беміпарину протягом 2 годин після внутрішньовенного введення в дозі 1,4 мг протаміну сульфату на 100 МО антифактора-Ха.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Дослідження на тваринах не виявили у беміпарину будь-яких ознак тератогенності. Клінічні дані щодо застосування беміпарину у вагітних відсутні, тому вагітним препарат призначають з обережністю. На сьогодні даних про здатність беміпарину переходити через плацентарний бар'єр немає.

Діти. Безпека і ефективність застосування беміпарину у дітей не вивчені, тому призначати препарат дітям не рекомендується.

Особливі заходи безпеки. Не вводити беміпарин шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. У зв'язку з ризиком розвитку гематом слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій інших препаратів в період лікування беміпарином. Слід бути обережними, призначаючи препарат хворим з печінковою або нирковою недостатністю, неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі, тромбоцитопенією, сечокам'яною хворобою, судинними порушеннями райдужної оболонки ока та сітківки, а також з будь-якими іншими органічними порушеннями, пов'язаними з підвищеним ризиком розвитку кровотеч, так само як і при проведенні пацієнтам спинномозкової або епідуральної анестезії чи люмбальної пункції.

Особливості застосування. Беміпарин може пригнічувати секрецію надниркових залоз альдостерону, що може призвести до гіперкаліємії, особливо у хворих з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, метаболічним ацидозом, підвищеним рівнем калію в плазмі або у хворих, які приймають калійзберігаючі препарати. Ризик розвитку гіперкаліємії підвищується пропорційно тривалості терапії, але така гіперкаліємія, як правило, минає. У хворих групи ризику необхідно визначити рівень електролітів плазми перед призначенням беміпарину і регулярно його контролювати протягом лікування, особливо якщо тривалість терапії перевищує 7 діб. Іноді на початку лікування беміпарином спостерігається минає, легка тромбоцитопенія I типу (кількість тромбоцитів $100000/\text{мм}^3 - 150000/\text{мм}^3$), яка пов'язана з тимчасовою активацією тромбоцитів. Як правило, цей стан не викликає ускладнень, отже, терапія беміпарином може бути продовжена. В рідких випадках при терапії беміпарином спостерігається розвиток тяжкої імунної тромбоцитопенії II типу з кількістю тромбоцитів значно нижче $100000/\text{мм}^3$. Така реакція звичайно виникає поміж 5-м і 21-м днями терапії. У хворих з індукованою гепарином тромбоцитопенією в анамнезі це ускладнення може розвинути скоріше. Рекомендується проводити підрахунок тромбоцитів перед початком лікування беміпарином (в перший день терапії), далі регулярно кожні 3 – 4 доби і по закінченні лікування препаратом. При значному зниженні числа тромбоцитів (від 30 % до 50 %), що поєднується з позитивними або невідомими результатами випробувань *in vitro* на наявність антитромбоцитарних антитіл в присутності беміпарину або інших низькомолекулярних гепаринів та/або гепарину, необхідно негайно відмінити терапію беміпарином і призначити альтернативне лікування. При призначенні беміпарину спостерігались випадки некрозу шкіри, іноді з попереднім почервонінням або болючими еритематозними плямами. В таких випадках терапію беміпарином треба негайно відмінити. Профілактичне застосування беміпарину в поєднанні з проведенням епідуральної або спинномозкової анестезії або люмбальної пункції може у рідких випадках призводити до розвитку епідуральної або спинномозкової гематоми, внаслідок чого може розвинути тривалий або постійний параліч. Ризик розвитку гематоми підвищується при використанні епідурального або спинномозкового катетера для проведення анестезії, при супутньому застосуванні препаратів, що впливають на згортання крові, наприклад нестероїдних протизапальних засобів, інгібіторів агрегації тромбоцитів чи антикоагулянтів, або при травматичній чи багаторазовій пункції. При прийнятті рішення про часовий інтервал між останнім введенням беміпарину в профілактичній дозі і введенням або видаленням епідурального або спинномозкового катетера необхідно враховувати характеристику

продукту і профіль пацієнта. Після видалення катетера наступну дозу беміпарину можна вводити не раніше ніж через 4 години. Введення наступної дози беміпарину також має бути віддалено до завершення хірургічної процедури. При прийнятті рішення про призначення терапії антикоагулянтами в контексті проведення епідуральної або спинномозкової анестезії необхідно бути виключно обережним і проводити частий контроль стану пацієнта з метою виявлення ознак і симптомів неврологічних порушень, зокрема болю в спині, порушення чутливості і моторики (оніміння і слабкість нижніх кінцівок), а також дисфункції кишечника і сечового міхура. При підозрі на наявність епідуральної або спинномозкової гематоми необхідно негайне встановлення діагнозу з вжиттям терапевтичних заходів аж до спинномозкової декомпресії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Вплив відсутній.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Лікарські взаємодії беміпарину не були вивчені і інформація щодо розділу спирається на дані, які були отримані для інших низькомолекулярних гепаринів. Не рекомендується одночасне застосування беміпарину з такими препаратами: антагоністами вітаміну К та іншими антикоагулянтами, ацетилсаліциловою кислотою та іншими саліцилатами, нестероїдними протизапальними препаратами, тиклопедином, клопідогрелем та іншими інгібіторами агрегації тромбоцитів, системними глюкокортикоїдами і декстраном. Усі вищезазначені препарати підсилюють фармакологічний ефект беміпарину на коагуляцію та/або функцію тромбоцитів, що збільшує ризик виникнення кровотеч. Якщо одночасного застосування препаратів уникнути неможливо, беміпарин слід призначати під ретельним клінічним і лабораторним контролем. Супутнє призначення препаратів, що підвищують концентрацію калію в крові, повинно здійснюватись під особливо ретельним контролем. Ефект взаємодії гепарину з внутрішньовенно введеним нітрогліцерином, який призводить до зниження ефективності препарату, не може бути виключеним і у випадку беміпарину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Беміпарин натрію – це низькомолекулярний гепарин, який отриманий в результаті деполімеризації гепарину натрію, що був виділений із слизової оболонки кишечника свині. Середня молекулярна вага (МВ) беміпарину становить приблизно 3600 дальтон. Процент молекулярних ланцюгів з МВ менше 2000 дальтон становить менше 35. Процент молекулярних ланцюгів з МВ від 2000 до 6000 дальтон коливається між 50 і 75. Процент молекулярних ланцюгів з МВ вище 6000 дальтон становить менше 15. Анти-Ха-факторна активність беміпарину становить від 80 до 120 МО антифактора-Ха на 1 мг сухої речовини, а анти-Па-факторна активність становить від 5 до 20 МО антифактора Па на 1 мг сухої речовини. Співвідношення анти-Ха-факторна активність/анти-Па-факторна активність – приблизно 8. В експериментах на тваринах беміпарин показав протизгортальну активність і помірний геморагічний ефект. Застосування беміпарину у людини підтверджує його протизгортальну активність і, при дотриманні рекомендованого дозування, не подовжує значно час тесту на згортання крові.

Фармакокінетика. Всмоктування. Беміпарин натрію швидко всмоктується після підшкірної ін'єкції з біодоступністю, яка оцінюється в 96 %. Максимальна анти-Ха-факторна дія в плазмі при профілактичних дозах препарату, рівних 2500 МО і 3500 МО, досягається через 2 – 3 години після підшкірної ін'єкції беміпарину, з найбільшим піком активності порядку 0,34 0,08 і 0,45 0,07 МО анти-Ха-фактора/мл, відповідно. Анти-Па-факторна активність при призначенні вищезазначених доз не виявляється. Максимальна анти-Ха-факторна активність в плазмі при введенні доз 5000 МО, 7500 МО, 10000 МО і 12500 МО досягається через 3 – 4 години після підшкірної ін'єкції беміпарину, з піком активності порядку 0,54 0,06, 1,22 0,27, 1,42 0,19, і 2,03 0,25 МО анти-Ха-фактора/мл, відповідно. Анти-Па-факторна активність порядку 0,01 МО/мл була виявлена при введенні доз 7500 МО, 10000 МО і 12500 МО. Виведення. Період напіввиведення беміпарину, який вводиться в дозах від 2500 МО до 12500 МО, знаходиться приблизно між 5 – 6 годинами і, відповідно, беміпарин повинен призначатись 1 раз на добу. На сьогодні немає даних стосовно здатності беміпарину зв'язуватись з білками плазми, його метаболізму і виведення у людини.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Прозорий, без часток, безбарвний або світло-жовтий розчин.

Несумісність. Не можна змішувати з іншими розчинами для ін'єкцій або для інфузій.

Термін придатності. 2 роки. Не застосовуйте препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 С! Не заморожувати! Лікарський засіб зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. Блістер, вкритий захисною плівкою, що містить два готових, заповнених шприца по 0,2 мл розчину для ін'єкцій, еквівалентних 2 500 МО антифактора-Ха; 1, або 5, або 15, або 50 блістерів в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Власник реєстрації.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження. 1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург.

Виробники.

Виробництво лікарського засобу "in bulk" та кінцеве пакування:

РОВІ КОНТРАКТ МЕНЬЮФЕКЧЕРІНГ С.Л.

Місцезнаходження. С/Юліан Камарілло, 35, 28037 Мадрид, Іспанія.

Контроль та випуск серій:

Лабораторіє Фармасьютикалз РОВІ С.А.

Місцезнаходження. С/Юліан Камарілло, 35, 28037 Мадрид, Іспанія.