

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЦИБОР 2500 (ZIBOR 2500)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха (активність наводиться у міжнародних одиницях активності антифактора-Ха відповідно до I міжнародного стандарту низькомолекулярного гепарину);

1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха/0,2 мл);

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий і практично вільний від часток розчин від безбарвного до світло-жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Беміпарин натрію – це низькомолекулярний гепарин (НМГ), отриманий у результаті деполімеризації гепарину натрію, що був виділений зі слизової оболонки кишечника свиней. 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 анти-Ха фактора на 1 мг сухої речовини, а активність анти-Па фактора становить від 5 до 20 МО анти-Па фактора на 1 мг сухої речовини. Співвідношення анти-Ха/анти-Па факторної активності – приблизно 8:1. В експериментах на тваринах доведена протизгортальна активність і помірний геморагічний ефект беміпарину. Застосування беміпарину людині підтверджує його протизгортальну активність і, при дотриманні рекомендованого дозування, не значно подовжує час тесту на згортання крові.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості беміпарину були вивчені шляхом вимірювання анти-Ха факторної активності у плазмі крові за допомогою амідолітичного методу з використанням I міжнародного стандарту ВООЗ для низькомолекулярного гепарину (Національний інститут біологічних стандартів та контролю, NIBSC).

Процеси всмоктування та виведення відповідають лінійній кінетиці 1-го порядку.

Всмоктування. Беміпарин натрію швидко всмоктується після підшкірної ін'єкції з біодоступністю, яка оцінюється у 96 %. Максимальна анти-Ха факторна дія у плазмі крові 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 та

0,45 □ 0,07МО анти-Ха фактора/мл відповідно. Анти-Па факторна активність при призначенні вищезазначених доз не виявляється. Максимальна анти-Ха факторна активність у плазмі крові 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 та 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, що вводиться у дозах від 2500 МО до 12500 МО, перебуває у межах 5-6 годин і, відповідно, беміпарин слід призначати 1 раз на добу. На сьогодні немає даних стосовно здатності беміпарину зв'язуватися з білками плазми, його метаболізму і виведення у людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика венозної тромбоемболії з помірним ступенем ризику при оперативних втручаннях.
Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу.
Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії.

Протипоказання.

- Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження;
- наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепарином тромбоцитопенії (ГТ) чи підозра на неї;
- активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч зумовлений порушенням згортання крові;
- тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози;
- ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2-х місяців;
- синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС), що супроводжує гепариніндуковану тромбоцитопенію;
- гострий бактеріальний ендокардит та підгострий бактеріальний ендокардит;
- будь-які органічні порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські взаємодії беміпарину не були вивчені. Інформація щодо розділу опирається на дані, які були отримані стосовно інших лікарських засобів групи низькомолекулярних гепаринів.

Не рекомендується одночасне застосування беміпарину з такими препаратами: антагоністами вітаміну К та іншими антикоагулянтними засобами; ацетилсаліциловою кислотою, іншими саліцилатами та нестероїдними протизапальними препаратами; тиклопідинном, клопідогрелем та іншими інгібіторами агрегації тромбоцитів; глюкокортикоїдними засобами системної дії; 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, слід здійснювати під особливо ретельним контролем. Ефект взаємодії гепарину з внутрішньовенно введеним нітрогліцеринном, що призводить до зниження ефективності препарату, не може бути виключеним і у випадку беміпарину.

Особливості застосування.

Упаковка містить одноразову дозу препарату. Після застосування невикористаний вміст упаковки треба видалити. Не використовувати препарат, якщо захисна плівка розкрита або ушкоджена. Використовувати тільки прозорий безбарвний або жовтуватий розчин, що не містить часток.

Не вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. У зв'язку з ризиком розвитку гематом слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій інших препаратів у період лікування беміпаринном.

Слід бути обережними, призначаючи препарат пацієнтам з печінковою або нирковою недостатністю, неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, тромбоцитопенією, камінням у нирках або сечокам'яною хворобою, судинними порушеннями судинної оболонки ока та сітківки, а також з будь-якими іншими органічними порушеннями, пов'язаними з підвищеним ризиком розвитку ускладнених кровотеч, так само як і при проведенні пацієнтам спинномозкової або епідуральної анестезії чи люмбальної пункції.

Беміпарин, як і інші препарати групи низькомолекулярного гепарину, може пригнічувати секрецію альдостерону наднирниковими залозами, що може призводити до гіперкаліємії, особливо у пацієнтів хворих на цукровий діабет, хронічну ниркову недостатність, метаболічний ацидоз, підвищений рівень калію у плазмі крові або у пацієнтів, які застосовують калійзберігаючі препарати. Ризик розвитку гіперкаліємії підвищується пропорційно до тривалості терапії, але така гіперкаліємія, як правило, минуша. У пацієнтів 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 гепарином спостерігається легка минуша тромбоцитопенія I типу (кількість тромбоцитів між 100000/мм³ та 150000/мм³), що пов'язана з тимчасовою активацією тромбоцитів. Як правило, цей стан не спричиняє ускладнень, отже, терапія беміпарином може бути продовжена.

У рідких випадках при терапії беміпарином спостерігається розвиток тяжкої імунної тромбоцитопенії II типу з кількістю тромбоцитів значно нижче 100000/мм³. Така реакція зазвичай виникає поміж 5-им та 21-им днями терапії, хоча у пацієнтів з індукованою гепарином тромбоцитопенією в анамнезі це ускладнення може розвинути скоріше. Рекомендується проводити підрахунок тромбоцитів перед початком лікування беміпарином у перший день терапії, далі – регулярно з інтервалом у 3-4 доби і після закінчення лікування препаратом. При значному зниженні кількості тромбоцитів (від 30 % до 50 %), що поєднується з позитивними або невідомими результатами випробувань *in vitro* на наявність антитромбоцитарних антитіл у присутності беміпарину або інших препаратів низькомолекулярного гепарину та/або гепарину, терапію беміпарином зазвичай припиняють і призначають альтернативне лікування.

При призначенні гепарину, як і у випадку інших препаратів низькомолекулярного гепарину, спостерігалися випадки некрозу шкіри, іноді з попереднім почервонінням або болючими еритематозними плямами. У таких випадках терапію беміпарином треба негайно відмінити.

Профілактичне застосування беміпарину у поєднанні з проведенням епідуральної або спинномозкової анестезії чи люмбальної пункції у рідких випадках може призводити до розвитку епідуральної або спинномозкової гематоми, через що 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 або антикоагулянтів, а також при травматичній чи багаторазовій пункції.

При прийнятті рішення про часовий інтервал між останнім введенням гепарину у профілактичній дозі і введенням або видаленням епідурального або спинномозкового катетера необхідно враховувати характеристику препарату і стан 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 винятково обережним і проводити частий контроль стану пацієнта з метою виявлення ознак і симптомів неврологічних порушень, зокрема болю у спині, порушення чутливості і моторики (оніміння і слабкість нижніх кінцівок), а також дисфункції кишечника і сечового міхура. Медичний персонал має бути навченим виявленню таких ознак та симптомів. Пацієнти мають отримати інструкції про те, що вони повинні негайно інформувати медсестер або лікарів про виникнення зазначених симптомів. При підозрі на наявність епідуральної або спинномозкової гематоми необхідне негайне встановлення діагнозу та вжиття терапевтичних заходів аж до спинномозкової декомпресії.

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 даний час інформації про здатність беміпарину проникати через плацентарний бар'єр немає, також на даний час немає достатньої інформації про те, чи проникає беміпарин у грудне молоко, тому у випадку необхідності призначення Цибору матерям під час застосування препарату треба уникати годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Цибор не впливає на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Попередження: різні лікарські засоби групи низькомолекулярних гепаринів не обов'язково мають еквівалентну ефективність, тому для кожного такого лікарського засобу треба дотримуватися специфічного режиму дозування та способу призначення.

Дорослим.

Хірургічні втручання з помірним ризиком виникнення венозної тромбоемболії (наприклад, втручання загальнохірургічного профілю). У день проведення хірургічного втручання підшкірно вводиться 2500 МО анти-Ха фактора за 2 години до початку або через 6 годин після операції, а в наступні дні – по 2500 МО анти-Ха фактора кожні 24 години. Профілактичне лікування проводиться тільки за рішенням лікаря в період існування у пацієнта ризику розвитку тромбоемболії або на під час його іммобілізації. Зазвичай вважається, що профілактичне лікування проводиться не менше 7-10 діб після хірургічного втручання – до зниження ризику розвитку тромбоемболії.

Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу у пацієнтів, яким проводяться багаторазові сеанси гемодіалізу тривалістю не більше 4 годин та у яких відсутній ризик розвитку кровотеч, попередження коагуляції крові в екстракорпоральному контурі під час процедури досягається шляхом одноразового болюсного введення препарату в артеріальне русло на початку сеансу. Для пацієнтів з масою тіла менше 60 кг доза становить 2500 МО анти-Ха фактора, а для пацієнтів з масою тіла більше 60 кг – 3500 МО анти-Ха фактора.

Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії (наприклад, у пацієнтів із гострими захворюваннями). Рекомендована доза беміпарину становить 2500 МО анти-Ха фактора на добу у вигляді підшкірної ін'єкції. Профілактичне лікування проводиться за рішенням лікаря у період існування у пацієнта ризику або на під час його іммобілізації.

Пацієнтам літнього віку. Корекція дозування не потрібна.

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

Спосіб застосування. Техніка підшкірної ін'єкції Попередньо заповнені шприци готові для безпосереднього застосування і не вимагають стерилізації перед ін'єкцією. Коли Цибор вводять підшкірно, ін'єкцію необхідно вводити у підшкірно-жировий шар передньобочкової ділянки живота або задньобочкової ділянки попереку попеременно з правої і лівої сторони. Голка вводиться на всю глибину перпендикулярно, а не під кутом, у складку шкіри, що формується великим та вказівним пальцями. Складку шкіри не розправляють, її слід утримувати до закінчення ін'єкції. Місце ін'єкції розтирати не можна.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Цибору дітям не вивчені, тому призначати його дітям не рекомендується.

Передозування.

Головним проявом передозування є кровотеча. У випадку виникнення кровотечі рішення про відміну терапії беміпарином слід приймати залежно від тяжкості геморагії і ризику тромбозу. Незначні геморагії рідко вимагають спеціального лікування. Значні кровотечі можуть вимагати застосування протаміну сульфату. Нейтралізація беміпарину протаміну сульфатом вивчалася в системах *in vitro* та *in vivo* з метою спостереження за зниженням анти-Ха-активності та впливом на активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ). Протамін сульфат призводить до часткового зниження активності антифактора-Ха беміпарину протягом 2-х годин після внутрішньовенного застосування у дозі 1,4 мг протаміну сульфату на 100 МО анти-Ха фактора.

Побічні реакції.

Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції як гематома та/або екхімоз у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Довготривале застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Побічні реакції класифіковані за системами органів та частоті: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); іноді ($\geq 1/1000 - < 1/100$); рідко: ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$) та невідомо (не можна оцінити на основі наявних даних).

Частота побічних реакцій при застосуванні беміпарину відповідає частоті побічних реакцій, що спостерігаються при застосуванні інших препаратів групи низькомолекулярного гепарину, і наводиться нижче:

Система органів	Частота побічних реакцій
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	<i>Часто:</i> ускладнені кровотечі (у ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту). <i>Іноді:</i> легка оборотна імунна тромбоцитопенія (тип I). <i>Рідко:</i> тяжка тромбоцитопенія (тип II).
Порушення з боку імунної системи	<i>Іноді:</i> шкірні алергічні реакції (кропив'янка, свербіж). <i>Рідко:</i> анафілактичні реакції (нудота, блювання, пропасниця, задишка, бронхоспазм, набряк голосової щілини, гіпотензія, кропив'янка, свербіж).
Розлади обміну речовин та порушення харчування	<i>Невідомо:</i> гіперкаліємія.
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	<i>Часто:</i> легке незначне підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) та гама-ГТ.
Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини	<i>Рідко:</i> некроз шкіри у місці введення.
Порушення загального характеру та у місці введення	<i>Дуже часто:</i> екхімоз у місці ін'єкції. Гематома та біль у місці ін'єкції. <i>Рідко:</i> епідуральна та спинномозкова гематома після епідуральної або спинномозкової анестезії або люмбальної пункції. Ці гематоми призводять до неврологічних порушень різного ступеня, у тому числі до тривалого або постійного паралічу.

Термін придатності.

2 роки. Після першого відкриття препарат Цибф слід негайно використати. Не застосовуйте препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C! Не заморожувати! Лікарський засіб зберігати у недоступному для дітей місці!

Несумісність.

Дослідження на сумісність препарату відсутні, тому цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 0,2 мл розчину для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці (скло) зі штоком поршня (поліпропілен), ущільнювачем поршня (хлорбутилкаучук), ін'єкційною голкою (нержавіюча сталь) та жорстким ковпачком голки (природний каучук та жорсткий поліпропіленовий шар).

Блістер, вкритий захисною плівкою, що містить 2 попередньо заповнених шприца; по 1 або по 5, або по 50 блістерів та інструкція для медичного застосування в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Виробництво лікарського засобу «in bulk», пакування, контроль та випуск серій:

РОВІ КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ, С.Л.

Контроль та випуск серій:

ЛАБОРАТОРИОС ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

С/Хуліан Камарійо, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

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