

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЦИБОР
(ZBOR)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину для ін'єкцій містить беміпарину натрію 25000 МО антифактора-Ха (активність наводиться у міжнародних одиницях активності антифактора-Ха відповідно до I міжнародного стандарту низькомолекулярного гепарину);

1 попередньо заповнений шприц по 0,2 мл містить беміпарину натрію 5000 МО антифактора-Ха;

1 попередньо заповнений шприц по 0,3 мл містить беміпарину натрію 7500 МО антифактора-Ха;

1 попередньо заповнений шприц по 0,4 мл містить беміпарину натрію 10000 МО антифактора-Ха;

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі.

Протипоказання. Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія. Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані.

Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб треба використати негайно після його розкриття. Дорослі.

Лікування тромбозу глибоких вен. Застосовують підшкірне введення Цибору в дозі 115 МО антифактора-Ха на кг маси тіла 1 раз на добу. Рекомендована тривалість лікування 72 доби. Денна доза звичайно відповідає таким дозуванням та об'ємам заповнених шприців (залежно від маси тіла): □ 50 кг – 0,2 мл (5000 МО антифактора-Ха); 50-70 кг – 0,3 мл (7500 МО антифактора-Ха); □ 70 кг – 0,4 мл (10000 МО антифактора-Ха). Для пацієнтів з масою тіла більше 100 кг слід розраховувати на основі 115 МО антифактора-Ха на кг маси тіла, беручи до уваги концентрацію антифактора-Ха 25000 МО/мл. За відсутності протипоказань застосування оральних антикоагулянтів слід починати через 3-5 діб після початку застосування Цибору, причому дозування слід підбирати так, щоб міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) було в 2-3 рази вище контрольної величини. Застосування беміпарину можна припинити при досягненні вибраного МНВ. Дорослі літнього віку. Коригування дози не потрібне.

Хворі з порушенням функції печінки та нирок. Недостатня кількість даних досліджень не дозволяє надати рекомендації щодо корекції доз беміпарину для даної групи пацієнтів. Спосіб застосування та техніка підшкірної ін'єкції.

Попередньо заповнені шприци готові для безпосереднього застосування. Препарат вводиться підшкірно в жировий шар передньобокової ділянки живота або задньобокової ділянки попереку (талії) почергово з правого та лівого боку. Голка вводиться на всю глибину перпендикулярно (вертикально), а не під кутом, у складку шкіри, що формується великим та вказівним пальцями. Складку шкіри не розправляють, вона повинна утримуватись до закінчення ін'єкції. Місце ін'єкції не розтирати.

Побічні реакції. Дуже часто, □ 1/10 випадків, спостерігається: екхімоз у місці ін'єкції. Часто, □ 1/100, □

1/10 випадків, спостерігаються: гематома і біль у місці ін'єкції; кровотеча в ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту; легке, мінуще підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) і гама-глутамілтранспептидази. *Іноді, □ 1/1000, □ 1/100 випадків, спостерігаються:* шкірні алергічні реакції (кропив'янка, свербіж); легка, мінуща тромбоцитопенія (тип I *Рідко, □ 1/1000, випадків, 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 призводити 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. 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. Також на сьогодні немає даних про здатність беміпарину надходити в грудне молоко, тому у разі необхідності застосування Цибору жінкам, які годують груддю, вони повинні бути поінформовані про те, що на період застосування препарату їм треба уникати годування груддю.

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

Особливі заходи безпеки. Лікарський засіб зберігати в недоступному для дітей місці. Після застосування залишки препарату треба видалити. Не використовувати препарат, якщо захисна плівка розкрита або пошкоджена. Використовувати тільки прозорий безбарвний або жовтуватий розчин, що не містить видимих часток. Не вводити беміпарин шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Через ризик 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. Різні низькомолекулярні гепарини не обов'язково мають еквівалентну ефективність, тому для кожного препарату даного класу необхідно дотримуватись специфічного режиму дозування і способу призначення. Не застосовувати препарат у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції через ризик розвитку гематом. Слід бути обережним при призначенні препарату хворим із печінковою або нирковою недостатністю (слід проводити постійний моніторинг рівня антифактора-Ха у хворих із тяжкою нирковою недостатністю), неконтрольованою артеріальною гіпертензією, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, тромбоцитопенією, сечокам'яною хворобою, судинними порушеннями райдужки або сітківки ока, а також з іншими органічними порушеннями, що пов'язані з підвищеним ризиком кровотеч, так само як і при проведенні хворим спинномозкової або епідуральної анестезії чи люмбальної пункції. Беміпарин може пригнічувати секрецію альдостерону наднирниковими залозами, 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, мінуща. 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 гепарином спостерігається минуща, 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 спричиняє ускладнень, отже, терапія беміпарином може бути продовжена. В поодиноких випадках при терапії беміпарином спостерігається розвиток тяжкої імунної тромбоцитопенії II типу з кількістю тромбоцитів значно нижче $100000/\text{мм}^3$. Така реакція звичайно виникає між 5-м і 21-м днями терапії. У хворих з індукованою гепарином тромбоцитопенією в анамнезі це ускладнення може розвинути швидше. Рекомендується проводити підрахунок тромбоцитів перед початком лікування беміпарином (у 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 поодиноких 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 гепарину і профіль пацієнта. Після видалення катетера наступну дозу беміпарину можна вводити не раніше, як 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 часто контролювати стан 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 негайно встановити діагноз і вжити необхідних 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 вивчені і інформація в цьому розділі спирається на дані, 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 вплив 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 внутрішньовенновведеним нітрогліцерином, який призводить до зниження ефективності препарату, не може бути виключеним і у випадку беміпарину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Беміпарин натрію – це низькомолекулярний гепарин, отриманий в результаті деполімеризації гепарину натрію, що був виділений із слизової оболонки кишечника свиней. Середня молекулярна вага (МВ) беміпарину становить приблизно 3600 дальтон. Відсоток молекулярних ланцюгів з МВ менше 2000 дальтон становить менше 35 %. Відсоток молекулярних ланцюгів з МВ від 2000 до 6000

дальтон коливається між 50 % і 75 %. Відсоток 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 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 у 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 у 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, про його метаболізм і виведення у людини.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Прозорий, без механічних включень розчин від безбарвного до жовтого кольору.

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

Термін придатності. 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25С!
Не заморожувати!

Упаковка. Блістер, вкритий захисною плівкою, що містить 2 попередньо заповнених шприца; по 0,2 мл або 0,3 мл, або 0,4 мл розчину для ін'єкцій у кожному; по 1 або 5, або 50 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Власник реєстрації.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

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

Виробники.

Виробництво лікарського засобу "in bulk", пакування:

РОВІ КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ С.Л.

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

Контроль та випуск серій:

ЛАБОРАТОРІОС ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ С.А.

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