

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИБОР 2500

(ZIBOR 2500)

Склад:

діюча речовина: беміпарин натрій;

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);

допоміжна речовина: 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 натрій - 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. Частка молекулярних ланцюгів з МВ менше 2000 дальтон становить менше 35 %. Частка молекулярних ланцюгів з МВ від 2000 до 6000 дальтон коливається від 50 до 75 %. Частка молекулярних ланцюгів з МВ вище 6000 дальтон становить менше 15 %. Анти-Ха факторна активність беміпарину становить від 80 до 120 анти-Ха МО на 1 мг сухої речовини, а анти-ІІа факторна активність становить від 5 до 20 анти-ІІа МО на 1 мг сухої речовини. Співвідношення анти-Ха/анти-ІІа 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 незначно 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 при профілактичних дозах препарату, рівних 2500 МО та 3500 МО, досягається через 2-3 години після підшкірної ін'єкції беміпарину з найбільшим піком активності порядку $0,34 \pm (0,08)$ та $0,45 \pm (0,07)$ МО анти-Ха/мл відповідно. Анти-IIa факторна активність при призначенні вищезазначеної дози не виявляється. Максимальна анти-Ха факторна активність при введенні дози 5000 МО, 7500 МО, 10000 МО і 12500 МО досягається через 3-4 години після підшкірної ін'єкції беміпарину з піком активності порядку $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ та $2,03 \pm (0,25)$ МО антифактора-Ха/мл відповідно. Анти-IIa 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. Отже, 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.

Пацієнти літнього віку.

Результати фармакокінетичного аналізу клінічного дослідження, проведеного за участю молодих здорових добровольців і пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) з нормальною функцією нирок, не показали жодних істотних відмінностей у кінетичному профілі беміпарину.

Порушення функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Результати фармакокінетичного аналізу клінічного дослідження, проведеного за участю молодих добровольців, пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушеннями функції нирок різного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), демонструють взаємозв'язок між введенням декількох профілактичних доз (3500 МО/24 год) і разової терапевтичної дози (115 МО/кг) беміпарину та кліренсом креатиніну і більшістю фармакокінетичних параметрів анти-Ха факторної активності. Крім того, виявлено, що дія беміпарину (при оцінці за площею під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) анти-Ха факторної активності) значно вища в групі добровольців з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порівняно з іншими групами добровольців.

З іншого боку, фармакокінетичне моделювання проведено з метою оцінки профілю беміпарину після введення десяти послідовних добових доз. Середня максимальна анти-Ха факторна активність (A_{\max}), відтворена після введення десяти профілактичних доз (3500 МО/24 год), у всіх групах становила від 0,35 до 0,60 МО анти-Ха/мл; проте, в групі добровольців з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) один пацієнт після введення десятої дози мав значення $A_{\max} = 0,81$ МО анти-Ха/мл. При моделюванні зниження дози до 2500

МО/24 год модель передбачала значення A_{\max} нижче 0,60 МО анти-Ха/мл (середнє значення $A_{\max} = 0,42$ МО анти-Ха/мл) для всіх добровольців з порушенням функції нирок тяжкого ступеня. Крім того, прогнозоване середнє значення A_{\max} після введення десяти терапевтичних доз (115 МО/кг/24 год) становило від 0,89 до 1,22 МО анти-Ха/мл у всіх групах; у добровольця із групи з порушенням функції нирок тяжкого ступеня після останнього введення значення A_{\max} становило 2,09 МО анти-Ха/мл. При моделюванні корекції дози до 75% від терапевтичної дози (86,25 МО/кг/24 год) прогнозоване значення A_{\max} становило 1,60 МО анти-Ха/мл для вищевказаного добровольця, а середнє значення A_{\max} (0,91 МО анти-Ха/мл) для групи із порушенням функції нирок тяжкого ступеня залишалось у діапазоні, що спостерігався в інших групах без корекції дози.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, які спираються на традиційні фармакологічні дослідження безпеки, токсичності при застосуванні багаторазових доз, генотоксичної дії і токсичності щодо репродуктивних органів, вказують на відсутність особливої небезпеки препарату для людини.

Дослідження гострої токсичності та токсичності повторних доз на тваринах після введення беміпарину виявили зміни, що являють собою в основному оборотні дозозалежні геморагічні ураження в місці введення препарату. Вони були визнані результатом надмірно високої фармакологічної активності.

У дослідженнях репродуктивної токсичності беміпарину, проведених на вагітних щурах і кролях між 6-м і 18-м днем вагітності, не було відмічено летальних випадків. Основними зареєстрованими клінічними ознаками репродуктивної токсичності були підшкірні гематоми, які також можна віднести до фармакологічних ефектів досліджуваного препарату. У плодів не було виявлено ніяких ембріотоксичних ефектів, пов'язаних з препаратом, включаючи зовнішні порушення будови, пошкодження скелета або внутрішніх органів.

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.

- Підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження або будь-якої допоміжної речовини.
- Наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) чи підозра на неї.

- Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч, зумовлений порушенням згортання крові.
- Тяжкі порушення функції печінки та підшлункової залози.
- Ушкодження або оперативні втручання в 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 вивчені, а інформація в цьому розділі спирається на дані, отримані для інших низькомолекулярних гепаринів.

Не рекомендується одночасне застосування беміпарину з такими препаратами:

антагоністи вітаміну К та інші антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота, інші саліцилати і НПЗЗ, тиклопідин, клопідогрель та інші інгібітори тромбоцитів, системні глюкокортикоїди та декстран.

Усі перераховані вище препарати підсилюють фармакологічний ефект беміпарину внаслідок додавання їх дії до дії беміпарину щодо коагуляції і/або функції тромбоцитів і, таким чином, збільшують ризик кровотеч.

У разі неможливості уникнення такого одночасного застосування необхідний ретельний клінічний і лабораторний моніторинг.

Супутне призначення лікарських засобів, що підвищують концентрацію калію в сироватці крові, слід здійснювати під особливо пильним медичним контролем.

Стосовно беміпарину не можна виключити взаємодію гепарину із нітрогліцерином, що вводиться внутрішньовенно (це може призвести до зниження ефективності).

Особливості застосування.

Упаковка містить одноразову дозу препарату. Після застосування невикористаний вміст шприца необхідно утилізувати згідно з діючими вимогами. Не використовувати препарат, якщо захисна плівка упаковки розкрита або пошкоджена. 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 беміпарином.

При введенні беміпарину в дозі 2500 МО у пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) корекція дози не вважається необхідною, проте слід проявляти обережність через обмеженість даних. Крім того, слід враховувати, що кінетика беміпарину може бути порушена у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну

<30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). Рекомендовано проводити регулярний моніторинг у даної популяції.

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

Беміпарин, як і інші препарати групи низькомолекулярного гепарину, може пригнічувати секрецію альдостерону наднирковими залозами, що призводить до гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю на фоні існуючого метаболічного ацидозу, підвищеного рівня калію у плазмі крові або у пацієнтів, які застосовують калійзберігаючі препарати. Ризик розвитку гіперкаліємії підвищується пропорційно до тривалості терапії, але така гіперкаліємія, як правило, оборотна. У пацієнтів групи ризику необхідно визначати рівень електролітів плазми крові перед призначенням беміпарину і регулярно його контролювати протягом лікування, особливо якщо тривалість терапії перевищує 7 діб.

Іноді на початку лікування гепарином спостерігається легка минуща тромбоцитопенія (ГТТ I типу) (кількість тромбоцитів $100000/\text{мм}^3$ – $150000/\text{мм}^3$), пов'язана з тимчасовою активацією тромбоцитів. Як правило, цей стан не спричиняє ускладнень, отже, терапію можна продовжувати.

Рідко спостерігається розвиток тяжкої, зумовленої антитілами тромбоцитопенії II типу (ГТТ II типу) з кількістю тромбоцитів значно нижче $100000/\text{мм}^3$. Така реакція зазвичай виникає між 5-м та 21-м днями терапії. У пацієнтів з гепариніндукованою тромбоцитопенією в анамнезі це ускладнення може розвинути швидше. Тому 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. На практиці, якщо у присутності беміпарину, інших НМГ та/або гепаринів спостерігається значне зниження кількості тромбоцитів (30–50%), що поєднується з позитивними або невідомими результатами випробувань *in vitro* на наявність антитромбоцитарних антитіл, терапію беміпарином необхідно негайно припинити і призначити альтернативне лікування.

Як при призначенні інших гепаринів, у разі призначення беміпарину спостерігалися випадки некрозу шкіри, іноді з попереднім почервонінням або болючими еритематозними плямами. У таких випадках терапію треба негайно відмінити.

Профілактичне застосування гепарину у поєднанні з епідуральною або спинномозковою анестезією чи люмбальною пункцією дуже рідко 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 відстрочено 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 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 повинен уміти виявляти такі симптоми. Пацієнти 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.

Вагітність.

Дослідження на тваринах не виявили у беміпарину будь-яких ознак тератогенності. Клінічні дані щодо застосування беміпарину у вагітних обмежені, тому вагітним препарат призначають з обережністю. На даний час інформації про здатність беміпарину проникати через плацентарний бар'єр немає.

Період годування груддю.

На даний час немає достатньої інформації про те, чи проникає беміпарин у грудне молоко, тому у разі необхідності призначення Цибору жінкам, які годують груддю, потрібно уникати годування груддю.

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

Цибор не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або 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 необхідно дотримуватися специфічного режиму дозування та способу призначення.

Лікарський засіб слід використати негайно після його розкриття.

Дорослим.

Хірургічні втручання з помірним ризиком виникнення венозної тромбоемболії (наприклад втручання загальнохірургічного профілю). У день проведення хірургічного втручання підшкірно вводиться 2500 МО антифактора-Ха за 2 години до початку або через 6 годин після

операції, а в наступні дні – по 2500 МО антифактора-Ха 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 протягом 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 проводять 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 антифактора-Ха, а для пацієнтів з масою тіла більше 60 кг – 3500 МО антифактора-Ха.

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

Пацієнти літнього віку. Корекція дозування не потрібна за умови, що функція нирок не змінена (див. розділ «Спосіб застосування та дози (Порушення функції нирок)», «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції нирок.

(Див. розділ «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

При призначенні беміпарину в добових дозах 2500 МО пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв): обмежені дані свідчать про те, що корекція дозування не потрібна. Рекомендується ретельний моніторинг. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) приблизно через 4 години після введення дози слід проводити вимірювання пікових рівнів антифактора-Ха.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Недостатня кількість даних не дає змоги 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. Перед введенням не слід натискати поршень для видалення пухирців повітря, щоб уникнути втрати лікарського засобу.

Діти.

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

Передозування.

Головним проявом передозування є кровотеча. У разі 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 тромбoplastиновий час (аЧТЧ). Протаміну сульфат призводить до часткового зниження активності анти-Ха фактора 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 частотою: 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 у таблиці 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 тромбоцитопенія (ГІТ 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> незначне минуле підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) та гамма-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.
--	---

Повідомлення про підозрювані побічні реакції: дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату. Це дає змогу безперервно спостерігати за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу.

Термін придатності.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Даний препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами у зв'язку із тим, що дослідження на сумісність не проводилися.

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 шприци; по 1 або по 5, або по 50 блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Рові Фарма Індастріал Сервісез, С. А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Заявник.

ПРОФАРМА Інтернешнл Трейдинг Лімітед.

Місцезнаходження заявника.

пов. 1, LM Комплекс, вул. Брювері, Зона 3, Централ Бізнес Дістрікт, Біркіркара, CBD3040, Мальта.