

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСВАЗА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20060575</u>
Разрешение № <u>9420</u> / <u>23.04.2010</u>
Одобрение № <u>2</u> / <u>17.03.2010</u>

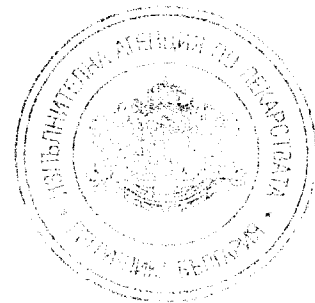


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Зибор 3500 IU anti Ха/0,2 ml

Zibor 3500 IU anti Ха/0,2 ml



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. №
Разрешение № / 17.03.2010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
Зибор 3500 IU anti Ха/0,2 ml инжекционен разтвор в предварително
напълнени спринцовки

Zibor 3500 IU anti Ха/0,2 ml solution for injection in pre-filled syringes

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Бемипарин натрий (бемипарин натрий): 3500 IU (анти-фактор Ха*) за 0,2 ml предварително напълнена спринцовка (еквивалентно на 17500 IU (анти-фактор Ха*) за милилитър инжекционен разтвор).

Активността е определена в международни анти-фактор Ха активност единици (IU) на Първия Международен Референтен Стандарт за Нискомолекулен Хепарин.

За пълния списък на помощните вещества вж. т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
(Безцветен или леко жълтеникав, бистър разтвор, без видими частици).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на тромбоемболична болест при пациенти с предстояща ортопедична хирургична интервенция.

Профилактика на кръвосъсирване в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: различните нискомолекулни хепарини не са задължително еквивалентни. Ето защо се изисква съответствие с дозовия режим и специфичния метод за употреба за всеки един от тези лекарствени продукти.

Възрастни:

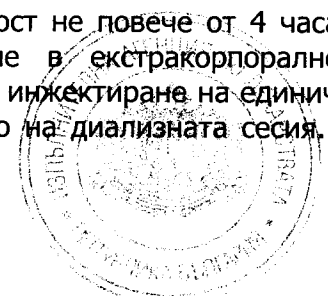
Ортопедични хирургични интервенции с висок риск за венозна тромбоемболия:

В деня на хирургичната интервенция, 3500 IU анти-Ха се прилага подкожно (s.c.), 2 часа преди или 6 часа след хирургичната интервенция. През следващите дни, 3500 IU анти-Ха се прилагат подкожно (s.c.) на всеки 24 часа.

Профилактичното лечение трябва да продължи в съответствие с мнението на лекаря по време на рисковия период или докато пациентът се раздвижи. Като общо правило, профилактичното лечение се поддържа поне 7-10 дни след хирургичната интервенция и докато рискът от тромбоемболична болест е намалял.

Профилактика на кръвосъсирване в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа:

За пациенти с повторна хемодиализа с продължителност не повече от 4 часа и без риск от кървене, профилактика на кръвосъсирване в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се получава чрез инжектиране на единична доза под формата на болус в артериалния край в началото на диализната сесия. За



пациенти с тегло по-малко от 60 kg, дозата е 2500 IU, докато за пациенти с тегло над 60 kg, дозата е 3500 IU.

Деца: не се препоръчва употребата на Зибор при деца поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

Старческа възраст: не се изисква корекция на дозата.

Бъбречно и чернодробно увреждане: Прецизиране на дозата на бемипарин в тази възрастова група не може да се препоръча поради липса на достатъчно данни.

Начин на приложение. Техника на подкожно инжектиране:

Предварително напълнените спринцовки са готови за приложение веднага и не трябва да се обезвъздушават преди подкожното инжектиране. При подкожно приложение на Зибор, инжекцията трябва да се направи в подкожните тъкани на антеролатералната или постеролатералната абдоминална област, като се редуват лявата и дясната страна. Иглата трябва да се вкара до край, перпендикулярно и не тангенциално, в дебелата част на кожна гънка, захваната между палеца и показалеца; кожната гънка трябва да се задържи по време на цялото инжектиране. Мястото на инжектиране не трябва да се разтрива.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към бемипарин натрий, хепарин или субстанции от свински произход.
- Анамнеза за доказана или съмнение за имунологичо медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ) (вж. т. 4.4).
- Активен кръвоизлив или повишен риск от кръвене поради нарушена хемостаза.
- Тежко нарушена чернодробна или панкреасна функция.
- Увреждания или операции на централната нервна система, очите и ушите през последните 2 месеца.
- Дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), която се обяснява с хепарин-индуцираната тромбоцитопения.
- Остър бактериален ендокардит и ендокардитис лента.
- Всяка органна лезия с висок риск от кръвене (напр.: активна пептична язва, хеморагичен инсулт, мозъчна аневризма или мозъчни неоплазии).

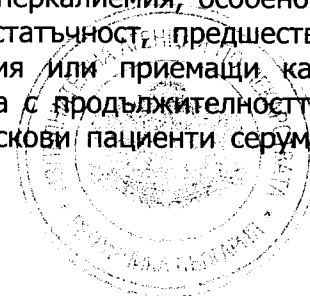
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Да не се прилага вътремускулно!

Поради риск от хематом при приложение на бемипарин, интрамускулното инжектиране на други вещества трябва да се избягва.

Необходимо е внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония, анамнеза за гастро-дуоденална язвена болест, тромбоцитопения, нефролитиаза и/или уролитиаза, съдови заболявания на хориоидеята и ретината, или която и да е друга органна лезия с повишен риск за усложнение кръвене, или при пациенти със спинална или епидурална анестезия и/или лумбална пункция.

Бемипарин, подобно на другите нискомолекулярни хепарини, може да подтисне надбъбречната секреция на алдостерон и да доведе до хиперкалиемия, особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, повишени плазмени нива на калия или приемачи калий-съхраняващи лекарства. Рискът от хиперкалиемия нараства с продължителността на лечението, но обикновено е обратим (вж. т. 4.4). При рисков пациенти серумните



електролити трябва да се измерят преди началото на лечението с бемипарин и след това редовно да се проследяват, особено ако лечението продължава повече от 7 дни.

Понякога е наблюдавана лека обратима тромбоцитопения (ХИТ тип I) в началото на лечението с хепарин с брой тромбоцити между $100\ 000/\text{mm}^3$ и $150\ 000/\text{mm}^3$ поради временно активиране на тромбоцитите (вж. т. 4.8). По принцип не се проявяват усложнения и затова лечението може да се продължи.

В редки случаи се наблюдава антитяло-медирана тежка тромбоцитопения (тип II) с брой тромбоцити под $100\ 000/\text{mm}^3$ (вж. 4.8 *"Нежелани лекарствени реакции"*). Този ефект обикновено се проявява в рамките на 5 до 21 дни след началото на лечението; въпреки че при пациенти с анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения, това може да се прояви и по-скоро.

Определяне броя на тромбоцитите се препоръчва преди приложението на бемипарин, през първия ден от лечението, след това редовно се проследява на 3-4 дни и в края на лечението с бемипарин. На практика, лечението трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативно лечение, ако се наблюдава значително намаление в броя на тромбоцитите (30 до 50 %), свързани с положителни или неизвестни резултати в *in-vitro* проучвания за антитромбоцитни антитела в присъствието на бемипарин, други нискомолекулни хепарини и/или други хепарини.

Подобно на други хепарини, при бемипарин са докладвани случаи на кожна некроза, понякога предхождана от пурпура или болезнени еритематозни петна (вж. т. 4.8 *"Нежелани лекарствени реакции"*). В тези случаи лечението трябва незабавно да се преустанови.

На фона на профилактика с хепарини, пунктирането на епидуралното/спиналното пространство за анестезия или диагностична лумбална пункция, в редки случаи може да се усложни с епидурален/спинален хематом, което да доведе до пролонгирана или перманентна парализа (вж. т. 4.8). Рискът се повишава при продължителни регионални блокове с епидурален/спинален катетър, при едновременно приложение на лекарства, повлияващи хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тромбоцитни инхибитори или антикоагуланти (вж. т. 4.5) и при травматични или повтарящи се пункции.

При вземане на решение за интервала между последното приложение на хепарин в профилактични дози и на поставяне или отстраняване на епидурален или спинален катетър, трябва да се вземат предвид характеристиката на продукта и профилът на пациента. Не трябва да се дава следваща доза бемипарин докато не изминат поне четири часа след отстраняването на катетъра. Следващите дози бемипарин трябва да се отложат докато не завърши хирургичната интервенция.

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантно лечение при епидурална или спинална анестезия, се налагат изключително внимание и често проследяване, за да се забележи всеки признак или симптом на неврологично увреждане, като болка в гърба, сетивен и моторен дефицит (обезчувствяване и слабост в долните крайници) и дисфункция на червата или пикочния мехур. Медицинските сестри трябва да бъдат обучени да търсят такива признаци и симптоми. Пациентите трябва да се инструктират да информират медицинската сестра или клинициста веднага след като забележат някой от гореизброените симптоми.

Ако има съмнение за признаци или симптоми при епидурална или спинална анестезия, трябва да се започне спешно диагностициране и лечение, включително декомпресия на костния мозък.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействията на бемипарин с други лекарствени продукти не са проучени до момента и последващата информация в този раздел се основава на данните, налични за други нискомолекулни хепарини.

Не се препоръчва едновременното приложение на бемипарин със следните лекарствени продукти:

Антагонисти на витамин К и други антикоагуланти, ацетилсалицилова киселина и други салицилати и НСПВС, тиклопидин, клопидогрел и други тромбоцитни инхибитори, системни глюкокортикоиди и декстран.

Всички тези лекарства повишават фармакологичния ефект на бемипарин, повлиявайки въздействието му върху коагулацията и/или тромбоцитната функция и повишават риска от кървене.

Ако обаче тази комбинация е наложителна, то едновременното приложение трябва да се извършва при внимателно клинично и лабораторно проследяване.

Лекарствените продукти, които повишават серумните концентрации на калия, могат да се прилагат едновременно само при особено внимателно медицинско проследяване.

Взаимодействието на хепарин с интравенозно приложен нитроглицерин (което може да доведе до намаление на ефективността) не може да се изключи и за бемипарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: проучванията при животни не показват никакви данни за тератогенен ефект при употреба на бемипарин (вж. т. 5.3). За бемипарин няма клинични данни за експозиция по време на бременност. Поради това е необходимо внимание при назначаването му на бременни жени. Не е известно дали бемипарин преминава плацентарната бариера.

Кърмене: няма достатъчно информация дали бемипарин преминава в кърмата. Ето защо, ако е необходимо майки кърмачки да приемат Зибор, трябва да се посъветват да преустановят кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зибор няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е хематом и/или екхимоза на мястото на инжектиране, което възниква при около 15 % от пациентите, на които се прилага Зибор 3500.

Остеопорозата се свързва с продължително лечение с хепарин.

Честотата на нежеланите ефекти, съобщавани при бемипарин, е еднаква с тази, съобщавана при други нискомолекулни хепарини и е както следва:



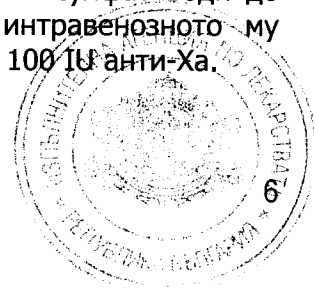
Много чести ($\geq 1/10$):	Екхимоза на мястото на инжектиране. Хематом и болка на мястото на инжектиране.
Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$):	Кървене (кожа, лигавици, рани, стомашно-чревен тракт, пикочо-полова система). Леко до умерено повишение на трансаминазите (ASAT, ALAT) и нивата на гама-ГТ.
Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$):	Кожни алергични реакции (уртикария, пруритус) Лека и преходна тромбоцитопения (ХИТ тип I) (вж. т. 4.4)
Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$):	Анафилактични реакции (гадене, повръщане, втрисане, задух, бронхоспазъм, оток на глотиса, хипотония, уртикария, сърбеж) Тежка тромбоцитопения (тип II) (вж. т. 4.4) Кожна некроза на мястото на инжектиране (вж. т. 4.4) Епидурален и спинален хематом след епидурална или спинална анестезия и лумбална пункция. Тези хематоми причиняват различна степен на неврологично увреждане, включително пролонгирана или постоянна парализа (вж. т. 4.4).
Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да се оцени от наличните данни)	Хиперкалиемия (вж. т. 4.4)

4.9 Предозиране

Основният симптом при предозиране е кървенето. Ако се получи кръвоизлив, бемипарин трябва да се преустанови в зависимост от тежестта на хеморагията и риска от тромбоза.

Леките хеморагии рядко налагат специфично лечение. В случай на тежка хеморагия, може да се наложи приложение на протамин сулфат.

Неутрализацията на бемипарин с протамин сулфат е проучена в in-vitro и in-vivo системи, с цел наблюдение намалението на анти-Ха активността и ефектът върху активираното парциално тромбoplastиново време (АРТТ). Протамин сулфат води до частично намаление на анти-Ха активността за 2 часа след интравенозното му приложение в дози от 1,4 mg протамин сулфат на всеки приложени 100 IU анти-Ха.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботичен агент, група на хепарина.

АТС код: B01AB12

Бемипарин натрий е нискомолекулен хепарин, получен чрез деполимеризация на хепарин натрий от свинска интестинална лигавица. Средното му молекулно тегло (МТ) е около 3 600 далтона. Процентът вериги с МТ по-малко от 2000 далтона, е по-малко от 35%. Процентът вериги с МТ от 2000 до 6000 далтона е между 50-75 %. Процентът вериги с МТ по-високо от 6000 далтона е по-малко от 15 %.

Анти-Ха активността варира между 80 и 120 анти-Ха IU за милиграм, а анти-IIa активността варира между 5 и 20 анти-IIa IU за милиграм, изчислени според сухо вещество. Съотношението анти-Ха/анти-IIa е около 8.

В експериментални модели с животни, бемипарин показва антитромботична активност и умерен хеморагичен ефект.

У хора бемипарин потвърждава антитромботичната си активност и, в препоръчителни дози, не удължава сигнификантно общите изследвания за кръвосъсирване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на бемипарин са определени чрез измерване на плазмената анти-Ха активност посредством амидолитичен метод; той се основава на референт към W.H.O. Първия Международен Референтен Стандарт за Нискомолекулярен Хепарин (National Institute for Biological Standards and Control, (NIBSC)).

Резорбцията и процесите на елиминиране следват линейна кинетика от първи порядък.

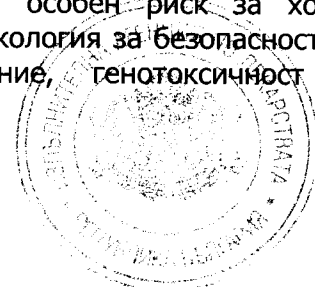
Резорбция: Бемипарин натрий се резорбира бързо след подкожно приложение и бионаличността възлиза на 96%. Максимален плазмен анти-Ха ефект в профилактични дози от 2500 IU и 3500 IU настъпва 2 до 3 часа след подкожно приложение на бемипарин, достигайки съответни пикови активности в порядъка $0,34 \pm (0,08)$ и $0,45 \pm (0,07)$ IU анти-Ха/ml. При тези дози не се отчита анти-IIa активност. Максимален плазмен анти-Ха ефект при лечебни дози от 5000 IU, 7500 IU, 10000 IU и 12500 IU настъпват 3 до 4 часа след подкожно приложение на бемипарин, достигайки съответна пикова активност от порядъка на $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ и $2,03 \pm (0,25)$ IU анти-Ха/ml. Анти-IIa активност от 0,01 IU/ ml се отчита при дози 7500 IU, 10000 IU и 12500 IU.

Елиминиране: Бемипарин, приложен в дози от 2500 IU до 12500 IU, има приблизително време на полуживот между 5 и 6 часа и поради това трябва да се прилага един път дневно.

Понастоящем няма данни по отношение свързването с плазмените белтъци, метаболизма и екскрецията на бемипарин у хора.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за бемипарин не разкриват особен риск за хора, основавайки се на конвенционални проучвания върху фармакология за безопасността, токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.



Проучвания за остра и хронична токсичност след подкожно приложение на бемипарин у животни показват промени, които се състоят най-вече от обратими, дозозависими хеморагични лезии в мястото на приложението. Счита се, че те са резултат от прекомерна фармакологична активност.

При проучванията за репродуктивна токсичност, провеждани с бемипарин при бременни плъхове и зайци, между 6-ти и 18-ти ден от бременността, не се отчита смъртност сред женските животни, лекувани с бемипарин. Основните отчетени клинични белези са подкожни хематоми, които се обясняват с фармакологичния ефект на изследваното вещество. При преглед на фетусите не се наблюдават лекарствено-обусловени ембриотоксични ефекти, нито външни, скелетни и/или висцерални промени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Зибор не трябва да се смесва с други инжекции или инфузии.

6.3 Срок на годност

24 месеца.

Зибор трябва да се използва веднага след първо отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C! Да не се замразява!

6.5 Данни за опаковката

0,2 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с гумено тяло на буталото (полипропилен), гумена запушалка на буталото (хлоробутил) и инжекционна игла (неръждаема стомана).

Опаковки от 2, 6, 10, 30 и 100 спринцовки.

Не всички видове опаковките могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Контейнер с еднократна доза. Неизползваното количество да се унищожи! Да не се използва ако защитната опаковка е скъсана или увредена. Трябва да се използват само бистри прозрачни или леко жълтеникави разтвори, без видими частици.

Всеки неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-14613/23.10.2006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.10.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2009 г.

