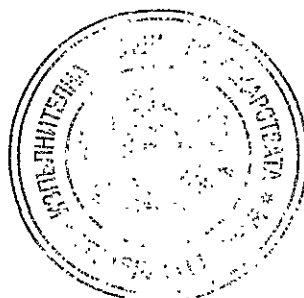




КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Zibor 3500

Зибор 3500



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-14613/13.10.99	
705/17.10.06	<i>[Signature]</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zibor 3500

Зибор 3500

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За помощните вещества вж. т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки.

(Прозрачен 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 нискомолекулярни 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:

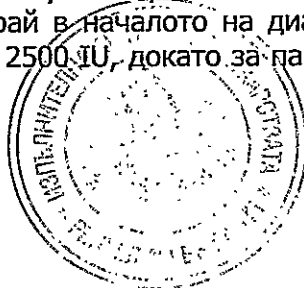
Общи ортопедични хирургични интервенции с висок риск за венозна тромбоемболия:

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: безопасността и ефикасността на bemiparin у деца не са установени, затова употребата у деца не е препоръчителна.

Напреднала възраст: не се изисква корекция на дозата.

Бъбречно и чернодробно увреждане: няма достатъчно данни, които препоръчват прецизиране на дозата на bemiparin в тази група пациенти.

Начин на приложение. Техника на подкожно инжектиране:

Предварително напълнените спринцовки за готови за приложение веднага и не трябва да се обезвъздушават преди подкожното инжектиране. При подкожно приложение на Zibor, инжекцията трябва да се направи в подкожните клетъчни тъкани на антеролатералната или постеролатералната абдоминална област около кръста, 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. Място на инжектиране не трябва да се разтрива.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към bemiparin sodium, heparin или субстанции, извлечени от прасета.
- Анамнеза за доказана или съмнение за имунологично медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (HIT) (вж. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").
- Активен кръвоизлив или повишен риск от кървене поради нарушена хемостаза.
- Тежко нарушена чернодробна или панкреасна функция.
- Увреждания или операции на централната нервна система, очите и ушите.
- Дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), която се обяснява с хепарин-индуцираната тромбоцитопения.
- Остър бактериален ендокардит и ендокардитис лента.
- Органична лезия с висок риск от кървене (напр. активна пептична язва, хеморагичен инсулт, мозъчна аневризма или мозъчни неоплазии).

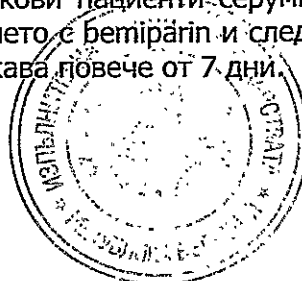
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Да не се прилага вътремускулно!

Поради риск от хематом при приложение на bemiparin, 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, съдова болест на хориоидеята и ретината, или която и да е друга органична лезия с повишен риск за усложнение кървене, или при пациенти със спинална или епидурална анестезия и/или лумбална пункция.

Bemiparin, 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 приемащи калий-съхраняващи диуретици. Рискът от хиперкалиемия нараства с продължителността на лечението, но обикновено е обратим. При рискови пациенти серумните електролити трябва да се измерят преди началото на лечението с bemiparin и след това редовно да се проследяват, особено ако лечението продължава повече от 7 дни.



Понякога е наблюдавана лека обратима тромбоцитопения (тип I) в началото на лечението с heparin с брой тромбоцити $100\,000/\text{mm}^3$ и $150\,000/\text{mm}^3$ поради временно активиране на тромбоцитите (вж. 4.8 *"Нежелани лекарствени реакции"*). 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; 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 bemiparin, през първия ден от лечението, след това редовно се проследява на 3-4 дни и в края на лечението с bemiparin. 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 незвестни резултати в in-vitro проучвания за антитромбоцитни антитела в присъствието на bemiparin или други нискомолекулярни хепарини и/или други хепарини.

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

При пациенти с предстояща епидурална или спинална анестезия или лумбална пункция, профилактичната употреба на хепарин рядко може да бъде придружена от епидурален или спинален хематом, което да доведе до пролонгирана или перманентна парализа (вж. 4.8 *"Нежелани лекарствени реакции"*). Рискът се увеличава при употребата на епидурален или спинален катетър за анестезия, при едновременното приложение на лекарства, повлияващи хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тромбоцитни инхибитори или антикоагуланти (вж. 4.5 *"Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия"*) 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 bemiparin докато не изминат поне четири часа след отстраняването на катетъра. Следващите дози bemiparin 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 тези 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 bemiparin с други лекарствени продукти не са проучени до момента и последващата информация в този раздел се базира на данните, налични за други ниско-молекулярни хепарини.

Не се препоръчва едновременното приложение на bemiparin 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 bemiparin, 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 heparin с интравенозно приложен нитроглицерин (което може да доведе до намаление на ефективността) не може да се изключи и за bemiparin.

4.6 Бременност и кърмене

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Bemiparin няма ефект върху способността за шофиране или употребата на прецизни или опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Остеопорозата се свързва с продължително лечение с heparin.

Честотата на нежеланите ефекти, съобщавани при bemiparin, е еднакава с тази, съобщавана при други нискомолекулярни хепарини и е както следва:

Много чести ($\geq 1/10$):

- Екхимоза на мястото на инжектирането

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):



- Хематом и болка на мястото на инжектирането.
- Кървене (кожа, мукозни мембрани, рани, стомашно-чревен тракт, пикочо-полова система).
- Леко до умерено повишение на трансаминазите (ASAT, ALAT) и нивата на гама-ГТ.

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):

- кожни алергични реакции (уртикария, пруритус)
- лека и преходна тромбоцитопения (тип I) (вж. т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба")

Редки ($< 1/1000$):

- Анафилактични реакции (гадене, повръщане, втрисане, задух, бронхоспазм, оток на глотиса, хипотония, уртикария, сърбеж)
- Тежка тромбоцитопения (тип II) (вж. т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба")
- Кожна некроза на мястото на инжектиране (вж. т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба")
- 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 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба")

4.9 Предозиране

Основният симптом при предозиране е кървенето. Bemiparin 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 protamine sulphate.

Неутрализацията на bemiparin с protamine sulphate е проучена in-vitro и in-vivo, с цел наблюдение намалението на анти-Ха активността и ефектът върху АРТТ. Protamine sulphate води до частично намаление на анти-Ха активността за 2 часа след интравенозното му приложение в дози от 1,4 mg protamine sulphate на всеки приложени 100 IU анти-Ха.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

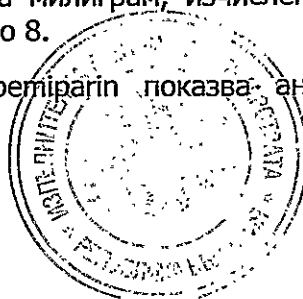
Фармакотерапевтична група: антитромботичен агент, група на хепарина.

АТС код: B01AB12

Bemiparin sodium е ниско-молекулярен хепарин, получен чрез деполимеризация на heparin sodium от свинска интестинална лигавица. Средното му молекулно тегло (MT) е около 3 600 далтона. Процентът вериги с MT по-малко от 2000 далтона, е по-малко от 35%. Процентът вериги с MT от 2000 до 6000 далтона е между 50-75 %. Процентът вериги с MT 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, bemiparin показва антитромботична активност и умерен хеморагичен ефект.



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на bemiparin са определени чрез измерване на плазмената анти-Ха активност посредством амидолитичен метод; той се базира на референт към W.H.O. First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard (NIBSC).

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

Резорбция: Bemiparin sodium 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 bemiparin, достигайки съответни пикови активности в порядъка 0.34 ± 0.08 и 0.45 ± 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 bemiparin, достигайки съответна пикова активност от порядъка на 0.54 ± 0.06 , 1.22 ± 0.27 , 1.42 ± 0.19 и 2.03 ± 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: Bemiparin, 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 bemiparin у хора.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за bemiparin не разкриват особен риск за хора, базирайки 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 bemiparin 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 bemiparin при бременни плъхове и зайци, между 6-ти и 18-ти ден от бременността, не се отчита смъртност сред женските животни, лекувани с bemiparin. 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

Water for injections

6.2 Несъвместимости

Zibor 3500 не трябва да се смесва с други инжекции или инфузии.



6.3 Срок на годност

2 години.

Zibor 3500 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.

Забележка: не всички големини на опаковките се продават.

6.6 Инструкции за употреба

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 и прозрачни или леко жълтеникави разтвори, без видими частици. Всеки неизползван продукт и инжекционни игли трябва да се унищожат 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

Luxembourg

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2005

