

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zibor, 3500 RÜ anti-Xa/0,2 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Naatriumbemipariin: 3500 RÜ (anti-faktor Xa*) ühes 0,2 ml süstlis (ekvivalentne 17500 RÜ (anti-faktor-Xa*) ühes milliliitris süstelahuses)

*Ravimi toime on kirjeldatud vastavalt rahvusvahelisele anti-faktor Xa toimeühikute (RÜ) esimesele rahvusvahelisele madalmolekulaarsete hepariinide referentsstandardile.

INN. *Bemiparinum natrium*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Värvitu või helekollane selge lahus, nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trombembooliliste haiguste profülaktika ortopeedilise kirurgia patsientidel.

Vere hüübimise profülaktika ekstrakorporaalses vereringes hemodialüüsi ajal.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

HOIATUS! Erinevad madalmolekulaarsed hepariinid pole ilmtingimata ekvivalentsed. Seetõttu peavad nende ravimpreparaatide annustamisrežiim ja kasutamiskiis olema kooskõlas.

Annustamine

Täiskasvanud

Kõrge venoosse trombemboolia riskiga ortopeediline operatsioon:

Operatsiooni päeval manustada patsiendile subkutaanse süstina 3500 RÜ anti-Xa-d 2 tundi enne või 6 tundi pärast operatsiooni. Järgnevatel päevadel tuleb ravimit anti-Xa manustada 3500 RÜ subkutaanselt iga 24 tunni järel.

Profülaktilist ravi tuleb teostada vastavalt raviarsti otsusele riskiperioodi ajal või kuni patsiendi liikumisvõimeliseks muutumiseni. Reeglina peetakse profülaktilist ravi operatsioonijärgselt vajalikuks vähemalt 7 kuni 10 päeva ja kuni trombembooliliste tüsistuste tekkimise risk on vähenenud.

Vere hüübimise profülaktika ekstrakorporaalses vereringes hemodialüüsi ajal:

Korduvaid, mitte kauem kui 4-tunnise kestusega hemodialüüse saavatele ja verejooksu riskita patsientidele süstitakse vere hüübimise vältimiseks ekstrakorporaalses vereringes ühekordse boolusannusena arterikanüüli dialüüsiprotseduuri alguses. Alla 60 kg kaaluvatele patsientidele on annus 2500 RÜ, üle 60 kg kaaluvatele patsientidele on annus 3500 RÜ.

Lapsed

Zibor'i ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud, kuna puuduvad andmed.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus:

Puuduvad piisavad andmed annuse kohandamise soovitamiseks selles patsientide grupis.

Manustamisviis

Subkutaanse süste tehnika:

Süstlid on valmis koheseks kasutamiseks ja süstlas olevat õhumulli ei ole vaja eemaldada enne nahaaluse süsti tegemist. Ravimi Zibor subkutaansel manustamisel tuleb ravim süstida kõhuseina antero- või posterolateraalsetesse piirkonda, vaheldumisi paremale ja vasakule poolele. Süstlanõel tuleb kogupikkuses perpendikulaarselt (mitte tangentsiaalselt) torgata põidla ja nimetissõrme vahele võetud paksu nahavolti; nahavolti tuleb hoida sõrmede vahel kogu süsteaja. Süste kohta mitte hõõruda.

Mõnede pakendi suuruste puhul võib olla eeltäidetud süstal varustatud ohutussüsteemiga.

Ohutussüsteemiga süstalde kasutamisel tuleb nõel suunata kasutajast ja teistest kohalviibijaist eemale. Ohutussüsteem aktiveerub surudes kindlalt kolvile. Kaitse katab automaatselt nõela ja teeb kuuldava klõpsu, mis kinnitab vahendi aktiveerumist.

Süstal tuleb koheselt visata lähimasse teravate esemete kogumise kasti (nõel sees), kasti kaas tihedalt sulgeda ja asetada kast väljapoole laste käeulatust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Ülitundlikkus hepariini või sigade organismist saadud ainete suhtes.

Teadaolev või kahtlustatav immunoloogiline hepariini indutseeritud trombotsütopeenia (HIT) (vt lõik 4.4).

Äge hemorraagia või suurenenud verejooksu risk hemostaasi häirete tõttu.

Raske maksa või pankrease funktsiooni kahjustus.

Kesknärvisüsteemi, silmade ja kõrvade vigastused või operatsioonid kahe viimase kuu jooksul.

Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK) hepariini indutseeritud trombotsütopeenia tõttu.

Äge bakteriaalne endokardiit ja alaäge endokardiit.

Verejooksu riskiga orgaaniline kahjustus (nt aktiivne peptiline haavand, hemorraagiline insult, ajuaneurüsm või ajukasvajad).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte manustada intramuskulaarsel teel.

Hematoomi tekkeriski tõttu tuleb bemipariini manustamise ajal vältida teisi intramuskulaarselt süstitavaid toimeaineid.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide korral, kellel on maksa- või neerupuudulikkus, kontrollimata arteriaalne hüpertensioon, anamneesis gastroduodenaalne haavand, trombotsütopeenia, nefrolitiaas ja/või ureterolitiaas, koroidea ja reetina vaskulaarsed häired või teised veritsusele kalduvad orgaanilised kahjustused või patsientide puhul, kellele tehakse spinaal- või epiduraalanesteesiast ja/või lumbaalpunktsiooni.

Bemipariin, nagu teised madalmolekulaarsed hepariinid, võib pärssida aldosterooni sünteesi neerupealistes, mis põhjustab hüperkaleemiat, seda eriti patsientidel, kellel on diabeet, krooniline neerupuudulikkus, eelnev metaboolne atsidoos, plasma suurenenud kaaliumisisaldus või kes võtavad kaaliumisisaldust säilitavaid ravimeid. Hüperkaleemia tekkerisk suureneb ravikestuse ajaga, aga on tavaliselt pöörduv (vt lõik 4.8). Riskigruppi kuuluvatel patsientidel tuleb mõõta seerumi elektrolüütide sisaldust enne ravi alustamist bemipariiniga ja seejärel kontrollida seerumi elektrolüütide sisaldust regulaarselt, eriti juhul, kui ravi kestab üle 7 päeva.

Aeg-ajalt on trombotsüütide ajutise aktiveerumise tõttu täheldatud kergelt mööduvat I tüüpi trombotsütopeeniat hepariiniravi alguses, mil trombotsüütide arv on vahemikus $100\ 000/\text{mm}^3$... $150\ 000/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.8). Reeglina tuisistusi ei teki ja seega saab ravi jätkata.

Harvadel juhtudel on täheldatud antikehadest põhjustatud rasket II tüüpi trombotsütopeeniat, mil trombotsüütide arv on alla $100\ 000/\text{mm}^3$ (vt 4.8). Enamasti tekib see 5...21. päeval pärast ravi alustamist; kuigi see võib ilmneda varem patsientidel, kellel on varem esinenud hepariini kasutamisest tingitud trombotsütopeeniat.

Trombotsüütide arvu soovitatakse määrata enne bemipariiniravi alustamist, ravi esimesel päeval ja seejärel regulaarselt 3...4 päeva järel ning bemipariiniravi lõpus. Kui leitakse trombotsüütide arvu märkimisväärne vähenemine (30 kuni 50%), - seotud positiivse *in vitro* analüüsi tulemusega (või pole tulemus teada) hüübimist takistavale antikehale bemipariini või teiste madalmolekulaarsete hepariinide kasutamisel, tuleb ravi otsekohe katkestada ja alustada teist ravi.

Nagu teiste hepariinide korral, on ka bemipariini kasutamisel kirjeldatud naha nekroosi juhtumeid, millele vahel eelneb punetus või valulikud erütematoossed sõlmed (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel tuleb ravi otsekohe katkestada.

Spinaal- või epiduraalanesteesiast või lumbaalpunktsiooni saavatel patsientidel võib hepariini profülaktilisel kasutamisel väga harva esineda pikaajalist või püsivat paralüüsi põhjustavaid epiduraalseid või spinaalseid hematoome (vt lõik 4.8). Riski suurendab anesteesia epiduraal- või spinaalkateetrite kasutamine, samaaegne hemostaasi mõjutavate ravimite kasutamine nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), trombotsüütide inhibiitorid või antikoagulandid (vt lõik 4.5) ning traumaatiline või korduv punktsioon.

Otsuse tegemisel, milline on ajaintervall viimase hepariini profülaktilise doosi manustamise ja epiduraal- või spinaalkateetri paigaldamise või eemaldamise vahel, tuleb võtta arvesse ravimi omadusi ja patsiendi seisundit. Järgnevat bemipariini annust ei tohi manustada enne nelja tunni möödumist kateetri eemaldamise ajast. Järgneva doosi manustamine tuleb lükata ajale, mil kirurgiline protseduur on lõpetatud.

Kui raviarst otsustab antikoagulantravi manustada epiduraal- või spinaalanesteesia ajal, tuleb kohaldada väga hoolikat ja sagedast jälgimist, et avastada neuroloogiliste häirete mis tahes märke ja sümptomeid, nagu seljavalu, sensoorsed ja motoorsed häired (alajäsemete tundetus ja nõrkus) ja siseelundite või põie talitlushäired. Meditsiiniõed peavad saama väljaõppe selliste märkide ja sümptomite avastamise kohta. Patsientidelt tuleb paluda meditsiiniõde või arsti otsekohest informeerimist, kui patsiendil esineb mis tahes nendest sümptomitest.

Kui on kahtlus, et tegemist on epiduraalse või spinaalse hematoomi märkide või sümptomitega, tuleb alustada kiiret diagnoosimist ja ravi, mis sisaldab medullaarset dekompresiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Bemipariini koostoimet teiste ravimitega pole uuritud ja käesolevas lõigus antud informatsioon on saadud teisi madalmolekulaarseid hepariine puudutavatest andmetest.

Bemipariini ei soovitata samaaegselt manustada koos järgnevatel ravimitega: vitamiin K antagonistid ja teised antikoagulandid, atsetüülsalitsüülhape ja teised salitsülaadid ning MSPVA-d, tiklopidiin, klopidogreel ja teised trombotsüütide inhibiitorid, süsteemse toimega glükokortikoidid ja dekstraan.

Kõik need ravimid suurendavad bemipariini farmakoloogilist toimet koostoime tõttu koagulatsioonile ja/või trombotsüütide talitlusele ja suurendavad veritsuse riski.

Kui ravimite kombinatsiooni pole võimalik vältida, tuleb neid kasutada hoolika kliinilise ja laboratoorse jälgimise all.

Ravimeid, mis tõstavad seerumi kaaliumisisaldust, tohib võtta samaaegselt vaid eriti hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Hepariini koostoimet intravenoosselt manustatava nitroglütseriiniga (mis võib põhjustada efektiivsuse vähenemist) pole võimalik bemipariini manustamisel välistada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes ei ole bemipariini kasutamisel ilmnenud teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Puuduvad kliinilised andmed bemipariini kasutamise kohta rasedatel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik ravimi määramisel rasedatele naistele.

Puuduvad andmed bemipariini platsentabarjääri läbimise kohta.

Imetamine

Andmed bemipariini imendumise kohta rinnapiima on ebapiisavad. Seega, kui Zibor'i kasutamine imetavatele naistele on hädavajalik, tuleb soovitada imetamisest loobumist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zibor'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on süstekohale tekkiv hematoom ja/või ekhümoos, mis ilmneb ligikaudu 15% ravimit Zibor kasutavatest patsientidest.

Osteoporoosi on seostatud pikaajalise hepariiniraviga.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa vastavalt sagedusele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Bemipariini kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimete sagedus on sama nagu teiste madalmolekulaarsete hepariinide korral ja on järgmine:

| Organsüsteemi klass ja sagedus | Kõrvaltoime |
|---|---|
| <u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u> Sage | Veritsemine (nahk, limaskestad, haavad, seedetrakt, urogenitaaltrakt). |
| Aeg-ajalt | Kerge ja mööduv I tüüpi trombotsütopeenia (vt lõik 4.4). |
| Harv | Raske II tüüpi trombotsütopeenia (vt lõik 4.4). |
| <u>Immuunsüsteemi häired</u> Aeg-ajalt | Naha allergilised reaktsioonid (urtikaaria, pruritus). |
| Harv | Anafülaktilised reaktsioonid (iiveldus, oksendamine, palavik, düspnoe, bronhospasm, kõriturse, hüpotensioon, urtikaaria, pruritus). |
| <u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u> Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) | Hüperkaleemia (vt lõik 4.4). |
| <u>Maksa ja sapiteede häired</u> Sage | Transaminaaside (ASAT, ALAT) ja gamma-GT aktiivsuse kerge ja mööduv tõus. |
| <u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u> Harv | Naha nekroos süstekohal (vt lõik 4.4). |
| <u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u> Väga sage | Ekhümoos süstekohal. Hematoom ja valu süstekohal. |
| Harv | Epiduraal- või spinaalanesteesia ja lumbaalpunktsioonile järgnev epiduraalne ja spinaalne hematoom. Need hematoomid on põhjustanud erineva raskusastmega neuroloogilisi häireid, kaasa arvatud pikaajalist või püsivat paralüüsi (vt lõik 4.4). |

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise peamine sümptom on veritsemine. Veritsuse tekkides tuleb bemipariini manustamine katkestada sõltuvalt hemorraagia ja tromboosiohu tõsidusest.

Väiksemad hemorraagiad vajavad harva eriravi. Ulatuslike hemorraagiatega korral võib olla vajalik protamiinsulfaadi manustamine.

Bemipariini neutraliseerimist protamiinsulfaadiga on uuritud *in vitro* ja *in vivo* katsetes eesmärgiga jälgida anti-Xa aktiivsuse vähenemist ja toimet APTT-le (aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg). Protamiinsulfaat avaldab anti-Xa aktiivsusele osalist alandavat toimet 2 tunni vältel pärast intravenooset manustamist annuse korral 1,4 mg protamiinsulfaati iga 100 RÜ manustatud anti-Xa kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, hepariini rühm.

ATC kood: B01AB12

Naatriumbemipariin on madalmolekulaarne hepariin (LMWH), mis saadakse hepariinnaatriumi depolümeerisatsioonil sea soole limaskestast. Selle keskmine molekulmass (MW) on ligikaudu 3600 daltonit. Alla 2000 daltonilise molekulmassiga ahelate protsent on väiksem kui 35%. Molekulmassiga 2000 kuni 6000 daltonit ahelate protsent on vahemikus 50...75%. Molekulmassiga üle 6000 daltoni ahelate protsent on väiksem kui 15%.

Anti-Xa toime on vahemikus 80...120 anti-Xa RÜ ühe mg kohta ja anti-IIa toime on vahemikus 5...20 anti-IIa RÜ ühe mg kohta, arvutatuna kuivas aines. Anti-Xa/anti-IIa suhtarv on ligikaudu 8.

Loomkatsetes on bemipariin näidanud antitrombootilist aktiivsust ja mõõdukat hemorraagilist toimet.

Inimestel on bemipariini kasutamine kinnitanud antitrombootilist aktiivsust ja soovitatud annuste korral ei pikenda see märkimisväärselt üldisi hüübivusanalüüse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bemipariini farmakokineetilised omadused on määratud plasma anti-Xa aktiivsuse mõõtmisel kasutades amidolüütilist meetodit, mis põhineb WHO (Maailma Terviseorganisatsioon) esimesel rahvusvahelisel standardil madalmolekulaarsetele hepariinidele (*National Institute for Biological Standards and Control - NIBISC*).

Imendumise ja eritumise protsessid järgivad 1. järjekorra lineaarset kineetikat.

Imendumine

Naatriumbemipariin imendub kiiresti pärast subkutaanset süstet ja biosaadavus on hinnanguliselt 96%. Maksimaalne plasma anti-Xa toime profülaktiliste annuste 2500 RÜ ja 3500 RÜ korral, ilmneb 2...3 tundi pärast bemipariini subkutaanset süstimist, saavutades tippaktiivsuse vastavalt $0,34 \pm 0,08$ ja $0,45 \pm 0,07$ RÜ anti-Xa/ml. Nende annuste puhul anti-IIa aktiivsust ei täheldatud. Maksimaalne plasma anti-Xa toime terapeutiliste annuste 5000 RÜ, 7500 RÜ, 10000 RÜ ja 12500 RÜ korral, ilmneb 3...4 tundi pärast bemipariini subkutaanset süstimist, saavutades tippaktiivsuse vastavalt $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ ja $2,03 \pm 0,25$ RÜ anti-Xa/ml. 0,01 RÜ/ml anti-IIa aktiivsust täheldati annuste 7500 RÜ, 10000 RÜ ja 12500 RÜ korral.

Eritumine

Annusevahemikus 2500 RÜ kuni 12500 RÜ manustatud bemipariini keskmine poolväärtusaeg on 5...6 tundi, mistõttu seda tuleb manustada üks kord päevas.

Käesoleval hetkel puuduvad andmed bemipariini plasmavalguga seostumise, biotransformatsiooni ja ekskretsiooni kohta inimestel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ühekordse ja korduvannuse toksilisuse uuringud loomadel bemipariini subkutaansel manustamisel näitavad muutusi, milleks on põhiliselt pöörduvad, doosist sõltuvad hemorraagilised kahjustused süstekohal. Nende põhjuseks loeti liialdatud farmakoloogilist aktiivsust.

Tiinutel rottidel ja küülikutel tiinuse 6...18. päeval bemipariiniga läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutel ei kirjeldatud bemipariiniravi saavate emaste loomade suremust. Peamisteks kirjeldatud kliinilisteks märkideks olid nahaalused hematoomid tingituna katseaine farmakoloogilisest toimest. Looteuuringutel ei kirjeldatud raviga seotud embriotoksilist toimet ega ka luustiku ja/või siseelundkonna muutusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ravimit Zibor ei tohi sobivusuuringute puudumise tõttu segada teiste süstitavate ravimite ega infusioonidega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmakordset avamist tuleb ravimit Zibor kasutada koheselt.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30° C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,2 ml süstelahus süstlis (klaas tüüp I), millel on kummist kolvivarras (polüpropüleen), kummist kolvistopper (klorobutüül) ja süstlanõel (roostevaba teras). Pakendis 2, 6, 10, 30 või 100 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Üheannuseline süstel. Kogu kasutamata sisu tuleb hävitada. Mitte kasutada, kui kaitsepakend on avatud või kahjustatud. Kasutada tohib vaid selget ja värvitut või helekollast, nähtavate osakesteta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksenburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

501505

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015