

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zibor, 25000 RÜ anti-Xa/ml süstelahus süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Naatriumbemipariin: 25000 RÜ (anti-faktor Xa*) ühes milliliitris süstelahuses

Ekvivalentne : 5000 RÜ (anti-Faktor Xa) 0,2 ml süstel

7500 RÜ (anti-Faktor Xa) 0,3 ml süstel

10000 RÜ (anti-Faktor Xa) 0,4 ml süstel

*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

Ägeda (kopsuembooliaga või ilma) süvaveenitromboosi ravi.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

HOIATUS! Erinevad madalmolekulaarsed hepariinid ei ole ilmtingimata ekvivalentsed. Seetõttu peavad nende ravimpreparaatide annustamine ja kasutamiseviis olema kooskõlas.

Annustamine

Täiskasvanud

Süvaveeni tromboosi ravi

Zibor 25000 RÜ tuleb manustada subkutaanselt annuses 115 RÜ anti-Xa/kg kehakaalu kohta üks kord päevas. Soovitav ravi kestus on 7 ± 2 päeva. Üldiselt vastab päevane annus – sõltuvalt kehakaalust – järgmistele annustele ja mahtudele süstlis:

<50 kg, 0,2 ml (5000 RÜ anti Xa);

50 ... 70 kg, 0,3 ml (7500 RÜ anti Xa);

> 70 kg; 0,4 ml (10000 RÜ anti-Xa).

Patsientidele, kelle kehakaal ületab 100 kg, tuleb annus arvutada 115 RÜ anti-Xa/kg/päevas, anti-Xa kontsentratsioon on 25000 RÜ/ml.

Igasuguste vastunäidustuste puudumisel soovitatakse suukaudset antikoagulantravi alustada 3...5 päeva pärast ZIBOR 25000 RÜ esmast manustamist ja annust tuleb kohandada vastavalt Rahvusvahelisele Normaliseeritud Suhte (INR) väärtusele vahemikus 2...3 korda kontrolli väärtusele. Bemipariini manustamise võib lõpetada kohe kui nimetatud INR väärtus on saavutatud. Suukaudset antikoagulantravi tuleb jätkata vähemalt 3 kuud.

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:

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ülitundlikkus hepariini või sigade organismist saadud ainete suhtes.

Teadaolev või kahtlustatav immunoloogiline hepariini indutseeritud trombotsütopeenias (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 trombotsütopeenias tõttu.

Äge bakteriaalne endokardiit ja alaäge endokardiit.

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

Patsientidel, kes saavad hepariiniga ravi (mitte profülaktikat) on lokaal-regionaalanesteesia plaanitud kirurgilistel protseduuridel vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte manustada intramuskulaarselt.

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

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on maksa- või neerupuudulikkus (raske neerukahjustusega patsientidel tuleb anti faktor Xa taset regulaarselt jälgida), kontrollimata arteriaalne hüpertensioon, anamneesis gastroduodenaalne haavand, trombotsütopeenia, nefrolitiaas ja/või ureterolitiaas, koroidea ja reetina vaskulaarsed häired või teised veritsusele kalduvad orgaanilised kahjustused või patsientidega, 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 kaaliumisäästvaid ravimeid. Hüperkaleemia tekkerisk suureneb ravikestuse ajaga, kuid 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 kerget mööduvat trombotsütopeeniat (HIT tüüp I) hepariiniravi alguses, mil trombotsüütide arv on vahemikus 100 000/mm³ ... 150 000/mm³ (vt lõik 4.8). Reeglina tüsistusi ei teki ja seega saab ravi jätkata.

Harvadel juhtudel on täheldatud antikehadest põhjustatud rasket trombotsütopeeniat (HIT tüüp II), mil trombotsüütide arv on alla 100 000/mm³ (vt lõik 4.8). Enamasti tekib see 5....21. päeval pärast ravi alustamist, kuid 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 ... 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.

Patsientidel, kellele teostatakse spinaal- või epiduraalanesteesiast või lumbaalpunktsiooni, võib hepariini profülaktilisel kasutamisel väga harva esineda pikaajalist või püsivat paralüüsi põhjustavaid epiduraalseid või spinaalseid hematoomi (vt lõik 4.8). Riski suurendab anesteesial 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 mistahes 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 neil 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 dekompressiooni.

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 järgnevate ravimitega: vitamiin K antagonistid ja teised antikoagulandid, atsetüülsalitsüülhappe ja teised salitsülaadid ning MSPVA-d, tiklopidiin, klopidoogreel 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 langust) 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 piiratud. Seega, kui Zibor'i kasutamine imetavatele naistele on hädavajalik, tuleb soovitada imetamine lõpetada.

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% Zibor'it tarvitavatest 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 spinaalanesteesiale 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 intravenoosset manustamist annuse korral 1,4 mg protamiinsulfaati iga manustatud 100 RÜ 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 ... 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 kuivaines. 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 (NIBSC-*National Institute for Biological Standards and Control*).

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 ... 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 embrüotoksilist toimet ega ka luustiku ja/või siseelundkonna muutusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmakordset avamist tuleb Zibor kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25° C. Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,2ml; 0,3ml; 0,4ml süstelahust süstlis (klaas tüüp I), millel on kolvivarras (polüpropüleen), kummist kolvistopper (klorobutüül) ja süstlanõel (roostevaba teras). Pakendis on 2, 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

Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

535607

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.02.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.04.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015