

Состав

действующее вещество: бемипарин натрий;

1 мл раствора для инъекций содержит 17500 МЕ антифактора-Ха (активность приводится в международных единицах активности антифактора-Ха согласно И международного стандарта низкомолекулярного гепарина);

1 предварительно заполненный шприц содержит бемипарина натрия 3500 МЕ (антифактора-Ха / 0,2 мл);

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный и практически свободен от частиц раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Группа гепарина. Код АТХ В01А 12.

Фармакодинамика

Бемипарин натрий - это низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный в результате деполимеризации гепарина натрия, был выделен из слизистой оболочки кишечника свиней. Средний молекулярный вес (МВ) бемипарина составляет примерно 3600 дальтон. Доля молекулярных цепей с МВ менее 2000 Дальтон составляет менее 35%. Доля молекулярных цепей с МВ от 2000 до 6000 Да колеблется от 50 до 75%. Доля молекулярных цепей с МВ выше 6000 Да составляет менее 15%. Анти-Ха факторная активность бемипарина составляет от 80 до 120 анти-Ха МЕ на 1 мг сухого вещества, а анти-IIa, факторная активность составляет от 5 до 20 анти-IIa, МЕ на 1 мг сухого вещества. Соотношение анти-Ха / анти-IIa, факторного активности - примерно 8: 1. В экспериментах на животных доказана противосвертывающая активность и умеренный геморрагический эффект бемипарина. Применение бемипарина человеку подтверждает его противосвертывающую активность и при соблюдении рекомендованной дозировки незначительно удлиняет время теста на свертываемость крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства бемипарина были изучены путем измерения анти-Ха факторной активности в плазме крови с помощью амидолитического метода с использованием И международного стандарта ВОЗ для низкомолекулярного гепарина (Национальный институт биологических стандартов и контроля, NIBSC).

Процессы всасывания и выведения соответствуют линейной кинетике 1-го порядка.

Всасывание. Бемипарин натрия быстро всасывается после введения препарата с биодоступностью, которая оценивается в 96%. Максимальная анти-Ха факторная действие при профилактических дозах препарата, равных 2500 МЕ и 3500 МЕ, достигается через 2-3 часа после введения препарата бемипарина с наибольшим пиком активности порядке $0,34 \pm (0,08)$ и $0,45 \pm (0,07)$ анти-Ха / мл соответственно. Анти-IIa, факторная активность при назначении вышеупомянутой дозы не обнаруживается. Максимальная анти-Ха факторная активность при введении дозы 5000 МЕ, 7500 МЕ, 10000 МЕ и 12500 МЕ достигается через 3-4 часа после введения препарата бемипарина с пиком активности порядке $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ и $2,03 \pm (0,25)$ МО антифактора-Ха / мл соответственно. Анти-IIa, факторная активность порядка 0,01 МЕ / мл была обнаружена при введении доз 7500 МЕ, 10000 МЕ и 12500 МЕ.

Выведение. Период полувыведения бемипарина вводимого в дозах от 2500 МЕ до 12500 МЕ, находится в пределах 5-6 часов. Итак, бемипарин следует назначать 1 раз в сутки. На сегодняшний день нет данных о способности бемипарина связываться с белками плазмы, его метаболизма и выведения у человека.

Пациенты пожилого возраста.

Результаты фармакокинетического анализа клинического исследования, проведенного с участием молодых здоровых добровольцев и пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) с нормальной функцией почек, не показали никаких существенных различий в кинетическом профили бемипарина.

Нарушение функции почек (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Результаты фармакокинетического анализа клинического исследования, проведенного с участием молодых добровольцев, пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести (клиренс креатинина < 80 мл / мин), демонстрируют взаимосвязь между введением нескольких профилактических доз (3500 МЕ / 24 ч) и разовой терапевтической дозы (115 МЕ / кг) бемипарина и клиренсом креатинина и большинством

фармакокинетических параметров анти-Ха факторной активности. Кроме того, выявлено, что действие бемипарина (при оценке по площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) анти-Ха факторной активности) значительно выше в группе добровольцев с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл / мин) по сравнению с другими группами добровольцев.

С другой стороны, фармакокинетическое моделирование проведено с целью оценки профиля бемипарина после введения десяти последовательных суточных доз. Средняя максимальная анти-Ха факторной активности (A_{max}), воссоздана после введения десяти профилактических доз (3500 МЕ / 24 ч), во всех группах составляла от $0,35$ до $0,60$ анти-Ха / мл однако, в группе добровольцев с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл / мин) один пациент после введения десяти дозы имел значение $A_{max} = 0,81$ анти-Ха / мл. При моделировании снижение дозы до 2500 МЕ / 24 ч модель предполагала значение A_{max} ниже $0,60$ анти-Ха / мл (среднее значение $A_{max} = 0,42$ анти-Ха / мл) для всех добровольцев с нарушением функции почек тяжелой степени. Кроме того, прогнозируемое среднее значение A_{max} после введения десяти терапевтических доз (115 МЕ / кг / 24 ч) составляло от $0,89$ до $1,22$ анти-Ха / мл во всех группах; в добровольца из группы с нарушением функции почек тяжелой степени после последнего ввода значения A_{max} составило $2,09$ анти-Ха / мл. При моделировании коррекции дозы до 75% от терапевтической дозы ($86,25$ МЕ / кг / 24 ч) прогнозируемое значение A_{max} составило $1,60$ анти-Ха / мл для вышеуказанного добровольца, а среднее значение A_{max} ($0,91$ анти-Ха / мл) для группы с нарушением функции почек тяжелой степени оставалось в диапазоне, который наблюдался в других группах без коррекции дозы.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, опирающиеся на традиционные фармакологические исследования безопасности, токсичности при применении многократных доз, генотоксического действия и токсичности по репродуктивным органам, указывают на отсутствие особой опасности препарата для человека.

Исследования острой токсичности и токсичности повторных доз на животных после введения бемипарина обнаружили изменения, представляют собой в основном обратные дозозависимы геморрагические поражения в месте введения препарата. Они были признаны результатом чрезмерно высокой фармакологической активностью.

В исследованиях репродуктивной токсичности бемипарина, проведенных на беременных крысах и кроликах между 6-м и 18-м днем беременности, не было

отмечено летальных случаев. Основными зарегистрированными клиническими признаками репродуктивной токсичности были подкожные гематомы, которые также можно отнести к фармакологическим эффектам исследуемого препарата. У плодов не было выявлено никаких эмбриотоксических эффектов, связанных с препаратом, включая внешние нарушения строения, повреждения скелета или внутренних органов.

Показания

- Профилактика венозной тромбоэмболии с умеренной степенью риска при оперативных вмешательствах.
- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.
- Профилактика венозной тромбоэмболии в нехирургических пациентов с умеренным риском развития венозной тромбоэмболии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или к веществам свиного происхождения или любому вспомогательному веществу.
- Наличие в анамнезе подтвержденной иммунологически обусловленной гепарин тромбоцитопении (ГИТ) или подозрение на нее.
- Активные кровотечения или повышенный риск кровотечений, обусловленный нарушением свертывания крови.
- Тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы.
- Повреждения или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения или слуха в течение последних 2-х месяцев.
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), сопровождающий гепарин тромбоцитопения.
- Острый бактериальный эндокардит и подострый бактериальный эндокардит.
- Любые органические нарушения с высоким риском кровотечений (например активная язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарственные взаимодействия бемипарина не изучены, а информация в этом разделе опирается на данные, полученные для других низкомолекулярных гепаринов.

Не рекомендуется одновременное применение бемипарина с:

антагонисты витамина К и другие антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, другие салицилаты и НПВС, тиклопидин, клопидогрел и другие ингибиторы тромбоцитов, системные глюкокортикоиды и декстран.

Все вышеперечисленные препараты усиливают фармакологический эффект бемипарина в результате добавления их действия к действию бемипарина по коагуляции и / или функции тромбоцитов и, таким образом, увеличивают риск кровотечений.

В случае невозможности избежать такого одновременного применения необходим тщательный клинический и лабораторный мониторинг.

Одновременное назначение лекарственных средств, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови, следует осуществлять под особенно пристальным медицинским контролем.

Относительно бемипарина нельзя исключить взаимодействие гепарина с нитроглицерином, вводимый внутривенно (это может привести к снижению эффективности).

Особенности применения

Упаковка содержит разовую дозу препарата. После применения неиспользованный содержимое шприца необходимо утилизировать в соответствии с действующими требованиями. Не использовать, если защитная пленка упаковки раскрыта или повреждена. Использовать только прозрачный бесцветный или желтоватый раствор, не содержащий частиц.

Не вводить путем инъекции. В связи с риском развития гематом следует избегать внутримышечных инъекций других препаратов в период лечения бемипарином.

При введении бемипарина в дозе 2500 МЕ у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <80 мл / мин) коррекции дозы не считается необходимой, однако следует проявлять осторожность из-за ограниченности данных. Кроме того, следует учитывать, что кинетика бемипарина может быть нарушена у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина

<30 мл / мин) (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). Рекомендуется проводить регулярный мониторинг в данной популяции.

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с печеночной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, тромбоцитопенией, камнями в почках или мочекаменной болезнью, сосудистыми нарушениями радужки или сетчатки глаза, а также с любыми другими органическими нарушениями, связанными с повышенным риском развития кровотечений, так же, как и при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии или люмбальной пункции.

Бемипарин, как и другие препараты группы низкомолекулярного гепарина, может подавлять секрецию альдостерона надпочечниками, что приводит к гиперкалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью на фоне существующего метаболического ацидоза, повышенного уровня калия в плазме крови или у пациентов, применяющих калийсберегающие препараты. Риск развития гиперкалиемии повышается пропорционально продолжительности терапии, но такая гиперкалиемия, как правило, обратима. У пациентов группы риска необходимо определять уровень электролитов плазмы крови перед назначением бемипарина и регулярно его контролировать на протяжении лечения, особенно если продолжительность терапии 7 дней.

Иногда в начале лечения гепарином наблюдается легкая преходящая тромбоцитопения (ГИТ I типа) (количество тромбоцитов $100000 / \text{мм}^3$ - $150000 / \text{мм}^3$), связанная с временной активацией тромбоцитов. Как правило, это состояние не вызывает осложнений, следовательно, терапию можно продолжать.

Редко развивается тяжелая, обусловленная антителами тромбоцитопения II типа (ГИТ II типа) с количеством тромбоцитов значительно ниже $100000 / \text{мм}^3$. Такая реакция обычно возникает между 5-м и 21-м днями терапии. У пациентов с гепарин тромбоцитопенией в анамнезе это осложнение может развиваться быстрее. Поэтому рекомендуется определять количество тромбоцитов до начала лечения бемипарином в первый день терапии, далее - регулярно с интервалом в 3-4 суток и после окончания лечения. На практике, если в присутствии бемипарина, других НМГ и / или гепарина наблюдается значительное снижение количества тромбоцитов (30-50%), что сочетается с положительными или неизвестными результатами испытаний *in vitro* на наличие антитромбоцитарных антител, бемипарин необходимо немедленно прекратить и назначить альтернативное лечение .

Как при назначении других гепарин, в случае назначения бемипарина наблюдались случаи некроза кожи, иногда с предыдущим покраснением или болезненными эритематозными пятнами. В таких случаях терапию следует

немедленно отменить.

Профилактическое применение гепарина в сочетании с эпидуральной или спинномозговой анестезией или люмбальной пункции очень редко может приводить к развитию эпидуральной или спинномозговой гематомы, из-за чего может развиваться длительный или постоянный паралич. Риск развития гематомы повышается при использовании эпидурального или спинномозгового катетера для проведения анестезии, при одновременном применении препаратов, влияющих на свертываемость крови, например НПВП, ингибиторов агрегации тромбоцитов или антикоагулянтов, а также при травматической или многократной пункции.

При принятии решения о временном интервале между последним введением гепарина в профилактической дозе и введением или удалением эпидурального или спинномозгового катетера необходимо учитывать характеристику препарата и состояние пациента. После удаления катетера следующую дозу бемипарина можно вводить не ранее, чем через 4 часа. Введение следующей дозы бемипарина также должно быть отсрочено до завершения хирургической процедуры. При принятии решения о назначении терапии антикоагулянтами в контексте проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо быть исключительно осторожным и проводить частый контроль состояния пациента с целью выявления симптомов неврологических нарушений, в частности боли в спине, нарушение чувствительности и моторики (онемение и слабость нижних конечностей), а также дисфункции кишечника и мочевого пузыря. Медицинский персонал должен уметь выявлять такие симптомы. Пациенты должны немедленно информировать медсестер или врачей о возникновении указанных симптомов. При подозрении на наличие эпидуральной или спинномозговой гематомы необходимо немедленное установление диагноза и принятия терапевтических мер, вплоть до спинномозговой декомпрессии.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Цибор не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Исследования на животных не выявили у бемипарина каких-либо признаков тератогенности. Клинические данные по применению бемипарина у беременных

ограничены, поэтому беременным препарат назначают с осторожностью. В настоящее время информации о способности бемипарина проникать через плацентарный барьер.

Период кормления грудью.

В настоящее время нет достаточной информации о том, проникает бемипарин в грудное молоко, поэтому в случае необходимости назначения ЦИБОР кормления грудью, нужно избегать кормления грудью.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство следует использовать немедленно после его раскрытия.

Взрослым.

Хирургические вмешательства с высоким риском возникновения венозной тромбоэмболии (например, вмешательство ортопедического профиля или при больших хирургических вмешательствах по поводу рака).

В день проведения хирургического вмешательства подкожно вводится 3500 МЕ антифактора-Ха за 2 часа до начала или через 6 часов после операции, а в последующие дни - по 3500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 часа.

Профилактическое лечение проводится по решению врача в период существования у пациента риска или на во время его иммобилизации. Обычно считается, что профилактическое лечение проводится в течение не менее 7-10 суток после хирургического вмешательства, к снижению риска развития тромбоэмболии.

У пациентов, которым выполняются большие ортопедические операции, профилактику следует продолжать до 35 дней. У пациентов, которых оперируют по поводу рака на органах брюшной полости или органах таза, профилактику следует продолжать до 28 дней, если у пациентов наблюдается повышенный риск развития тромбоэмболии и низкий риск развития кровотечения.

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. У пациентов, которым проводят многократные сеансы гемодиализа продолжительностью не более 4 часов и в которых отсутствует риск развития кровотечений, предупреждения свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время процедуры достигается путем однократного болюсного введения препарата в артериальное русло в начале сеанса. Для пациентов с массой тела менее 60 кг доза составляет 2500 МЕ, а для пациентов с массой тела более 60 кг - 3500 МЕ.

Профилактика тромбоэмболии в нехирургических пациентов с высоким риском развития венозной тромбоэмболии (например у пациентов с острыми заболеваниями). Рекомендуемая суточная доза бемипарина составляет 3500 МЕ. Профилактическое лечение проводится по решению врача в период существования у пациента риска или при его иммобилизации.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и переходными факторами риска.

Бемипарин можно вводить в фиксированной дозе 3500 МЕ в сутки (максимальная продолжительность лечения - до 3 месяцев) пациентам, получающим лечение антикоагулянтами по поводу тромбоза глубоких вен с легочной эмболией или без нее, как терапевтическую альтернативу лечению пероральными антикоагулянтами или в случае, когда они противопоказаны .

Пациенты пожилого возраста.

Коррекция дозы не требуется при условии, что функция почек не изменена (см. Раздел «Способ применения и дозы (Нарушение функции почек)», «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек.

(См. Раздел «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

При назначении бемипарина в суточных дозах 3500 МЕ пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл / мин) коррекция дозы не требуется. Однако рекомендуется тщательный мониторинг.

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл / мин) может влиять на фармакокинетику бемипарина. Врачи должны оценить индивидуальный риск возникновения кровотечения и тромбоза у данных пациентов. Иногда может возникнуть потребность в коррекции дозы. В связи с ограниченными фармакокинетическими данными, снижение дозы до 2500 анти-Ха один раз в сутки может назначаться. Рекомендуется тщательный мониторинг. Следует рассмотреть возможность измерения пиковых уровней анти-Ха примерно через 4 часа после введения.

Пациенты с нарушением функции печени.

Недостаточное количество данных не позволяет дать рекомендации по коррекции дозы бемипарина для данной категории пациентов.

Способ применения. Техника подкожной инъекции.

Предварительно заполненные шприцы готовы для непосредственного применения и не требуют стерилизации перед инъекцией. Когда Цибор вводят подкожно, инъекцию необходимо вводить в подкожно-жировой слой переднебоковой области живота или заднебоковой области поясницы попеременно с правой и левой стороны. Игла вводится на всю глубину перпендикулярно, а не под углом, в складку кожи, формируется большим и указательным пальцами. Складку кожи не расправляют, ее следует удерживать до окончания инъекции. Место инъекции растирать нельзя. Перед введением не следует нажимать поршень для удаления пузырьков воздуха, чтобы избежать потери лекарственного средства.

Дети

Безопасность и эффективность применения ЦИБОР детям не изучены, поэтому назначать его детям не рекомендуется.

Передозировка

Главным проявлением передозировки является кровотечение. В случае возникновения кровотечения решение об отмене терапии бемипарином следует принимать в зависимости от тяжести геморрагии и риска тромбоза.

Незначительные геморрагии редко требуют специального лечения.

Значительные кровотечения могут требовать применения протамина сульфата. Нейтрализация бемипарина протамина сульфатом изучалась в системах *in vitro* и *in vivo* с целью наблюдения за снижением анти-Ха-активности и воздействием на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Протамина сульфат приводит к частичному снижению активности анти-Ха фактора бемипарина в течение 2-х часов после внутривенного применения в дозе 1,4 мг протамина сульфата на 100 анти-Ха фактора.

Побочные реакции

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях, как гематома и / или экхимозы в месте инъекции, которые наблюдались примерно у 15% пациентов, получавших Цибор. Длительное применение гепарина может привести к развитию остеопороза.

Побочные реакции классифицированы по системам органов и частоте: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - <1/10$); иногда ($\geq 1/1000 - <1/100$); редко ($\geq 1/10000 - <1/1000$); очень редко ($<1/10000$) и неизвестно (нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Частота побочных реакций при применении бемипарина соответствует частоте побочных реакций, наблюдаемых при применении других препаратов группы низкомолекулярного гепарина, и приводится в таблице ниже:

Система органов	Частота побочных реакций
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Часто: осложненные кровотечения (в области кожи, слизистых оболочек, ран, пищеварительного тракта, мочеполовой системы). Иногда: легкая обратная тромбоцитопения (ГИТ тип I). Редко: тяжелая тромбоцитопения (тип II).
Со стороны иммунной системы	Иногда: кожные аллергические реакции (крапивница, зуд). Редко анафилактические реакции (тошнота, рвота, одышка, бронхоспазм, отек голосовой щели, гипотензия).
Расстройства обмена веществ и нарушения питания	Неизвестно: гиперкалиемия.
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто незначительное преходящее повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ) и гамма-ГТ.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Редко некроз кожи в месте введения.
Нарушение общего и в месте введения	Очень часто: экхимозы в месте инъекции гематомы в месте инъекции. Редко: эпидуральная и спинномозговая гематома после эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции. Эти гематомы приводят к неврологическим нарушениям различной степени, в том числе к длительному или стойкому параличу.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях: очень важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации препарата. Это позволяет непрерывно наблюдать за соотношением польза / риск лекарственного средства.

Срок годности

2 года. После вскрытия препарат Цибор следует немедленно использовать. Не используйте препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 попередньо заповнених шприців у картонній коробці.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Рови Фарма Индастриал Сервисез, С. А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

С / Хулиан Камарийо, 35, Мадрид, 28037 Мадрид, Испания.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).