

## 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 hemodialüüsi 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, kui esineb neerukahjustus, vt lõigud 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“, neerukahjustus; 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ ja 5.2 „Farmakokineetilised omadused“.

#### Neerukahjustus

(Vt lõigud 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud“ ja 5.2 „Farmakokineetilised omadused“.)

#### Trombembooliliste haiguste ennetamine üldkirurgia patsientidel

- Kerge või mõõduka neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuid soovitatav on hoolikas jälgimine.
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) võib mõjutada bemipariini farmakokineetikat. Arstid peaksid hindama individuaalset verejooksu ja trombootilist riski nendel patsientidel. Mõningatel juhtudel võib olla vajalik annuse kohandamine. Tuginedes piiratud farmakokineetilistel andmetel (vt lõik 5.2) võidakse soovitada vähendada annust kuni 2500 RÜ anti-Xa s.c. üks kord ööpäevas. Soovitatav on hoolikas jälgimine. Tuleks kaaluda maksimaalse anti-Xa taseme määramist ligikaudu 4 tundi pärast manustamist.

#### Maksakahjustus

Puuduvad piisavad andmed bemipariini annuse kohandamise soovitamiseks selles patsientide rühmas.

#### 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.

Bemipariini kineetika võib raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) olla muutunud. Soovitatav on regulaarne jälgimine selles populatsioonis. Enne ravi alustamist tuleb nendel patsientidel hinnata hoolikalt individuaalset verejooksu ja trombootilist riski. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) näib, et annuse kohandamine ei ole vajalik, kuigi tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“ ja 5.2 „Farmakokineetilised omadused“).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide korral, kellel on maksapuudulikkus, 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 epiduraalanesteetsiat 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 trombotsütopeeniat (HIT tüüp I) hepariiniravi alguses, mil trombotsüütide arv on vahemikus 100 000/mm<sup>3</sup>...150 000/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup> (vt lõik 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, teiste madalmolekulaarsete hepariinide ja/või 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 epiduraalanesteesiat 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. Patsientidel tuleb paluda meditsiiniõe 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 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:

K-vitamiini 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). Kliinilised andmed bemipariini kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Siiski 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 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

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

Osteoporoosi on seostatud pikaajalise hepariiniraviga.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa vastavalt esinemissagedusele: 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:

<b>Organsüsteemi klass ja sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u> Sage  Aeg-ajalt  Harv	Veritsemine (nahk, limaskestad, haavad, seedetrakt, urogenitaaltrakt).  Kerge ja mööduv trombotsütopeenia (HIT tüüp I) (vt lõik 4.4).  Raske trombotsütopeenia (tüüp II) (vt lõik 4.4).
<u>Immuunsüsteemi häired</u> Aeg-ajalt  Harv	Allergilised nahareaktsioonid (urtikaaria, pruritus).  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  Harv	Ekhümoos süstekohal. Hematoom ja valu süstekohal.  Epiduraal- või spinaalanesteesia ja lumbaalpunksioonile 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](http://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 hemorraagiate 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 (*Low Molecular Weight Heparin*, LMWH), mis saadakse hepariinnaatriumi depolümeerisatsioonil sea soole limaskestast. Selle keskmine molekulmass 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 - NIBSC*).

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 ± 0,19 ja 2,03 ± 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 ööpäevas.

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

*Eakad:* tervetel noortel vabatahtlikel ja eakatel (üle 65-aastased) läbi viidud kliinilise uuringu farmakokineetiliste analüüside tulemused näitavad, et normaalse neerufunktsiooni korral ei esine noorte ja eakate vahel bemipariini kineetilises profiilis märgatavaid erinevusi.

*Neerukahjustus (vt lõigud 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“ ja 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“):* noortel, eakatel ja erineva neerukahjustuse astmega isikutel (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) viidi läbi kliiniline uuring, mille käigus manustati mitu bemipariini profülaktilist annust (3500 RÜ/24 h) ja üks terapeutiline annus (115 RÜ/kg). Kliinilise uuringu farmakokineetiliste analüüside tulemused näitavad, et esineb korrelatsioon kreatiniini kliirensi ja anti-Xa aktiivsuse enamiku farmakokineetiliste parameetrite vahel. Veel näidati, et võrreldes teiste vabatahtlike rühmadega oli raske neerukahjustusega vabatahtlike (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) rühmas bemipariini ekspositsioon (põhines anti-Xa aktiivsuse AUC-l) oluliselt suurem.

Viidi läbi ka farmakokineetilised modelleerimised, manustades bemipariini kümme järjestikust ööpäeva. Kümne profülaktilise annuse (3500 RÜ/24 h) modelleerimise järel oli keskmine maksimaalne anti-Xa aktiivsus ( $A_{max}$ ) kõikides rühmades vahemikus 0,35...0,60 RÜ anti-Xa/ml, siiski oli raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) rühmas ühel patsiendil pärast kümnendat annust  $A_{max} = 0,81$  RÜ anti-Xa/ml. Modelleerides annuse vähendamist annuseni 2500 RÜ/24 h, ennustas mudel  $A_{max}$ -i väärtusi alla 0,60 RÜ anti-Xa/ml (keskmine  $A_{max} = 0,42$  RÜ anti-Xa/ml) ka raske neerukahjustuse rühma kõikidel vabatahtlikel. Lisaks oli kümne terapeutilise annuse (115 RÜ/kg/24 h) manustamise järel kõikides rühmades ennustatav keskmine  $A_{max}$  0,89...1,22 RÜ anti-Xa/ml. Ka vabatahtlikul raske neerukahjustuse rühmast oli viimase manustamise järel  $A_{max} = 2,09$  RÜ anti-Xa/ml. Kui modelleeriti annuse kohandamist kuni 75% terapeutilisest annusest (86,25 RÜ/kg/24 h), ennustati eelnimetatud vabatahtliku  $A_{max}$ -i väärtuseks 1,60 RÜ anti-Xa/ml, siiski jäi ka raske neerukahjustuse rühma keskmine  $A_{max}$  (0,91 RÜ anti-Xa/ml) samasse vahemikku annust kohandamata rühma vabatahtlikeutega.

## **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 puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pärast esmakordset avamist tuleb ravim Zibor kasutada kohe.

## **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  
Luksemburg

## **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**

juuni 2016