KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HIBOR® 5.000 IU/0.2 mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bemiparin sodyum (anti Faktör Xa*): 25.000 IU/mL

Bemiparin sodyum, domuz bağırsak mukoza zarından elde edilmiştir.

*Potens, DSÖ'nün 1. Uluslararası Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) Referansı'nın Uluslararası anti-faktör Xa aktivite birimi (IU) olarak verilmiştir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Renksiz-sarı ve berrak enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

- Genel cerrahi ve ortopedik cerrahi girişim yapılacak hastalarda tromboembolinin önlenmesi,
- Yüksek ya da orta dereceli risk taşıyan cerrahi dışı hastalarda tromboembolinin önlenmesi,
- Derin ven trombozu ve geçici olarak yüksek risk faktörleri olan hastalarda venöz tromboembolizm nükslerinin ikincil önlenmesi,
- Pulmoner embolinin eşlik ettiği veya tek başına seyreden derin ven trombozu tedavisi,
- Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal devrede pıhtılaşmanın önlenmesi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

UYARI: Farklı düşük molekül ağırlıklı heparinlerin birbirine eşdeğer olması gerekmez. Bu nedenle, dozaj programına ve bu ürünlerin her birinin kendine özgü kullanım yöntemine uyulması gerekmektedir.

Venöz tromboembolizm riski orta olan genel cerrahi ameliyatlarında pozoloji: Ameliyat gününde, ameliyattan 2 saat önce ya da 6 saat sonra subkutan yoldan 2.500 IU anti-Xa uygulanır. Sonraki günlerde subkutan yoldan 24 saatte bir 2.500 IU anti-Xa verilir.

Venöz tromboembolizm riski yüksek ortopedi ameliyatlarında pozoloji: Ameliyat gününde, ameliyattan 2 saat önce ya da 6 saat sonra subkutan yoldan 3.500 IU anti-Xa uygulanır. Sonraki günlerde subkutan yoldan 24 saatte bir 3.500 IU anti-Xa verilir.

Risk devam ettiği sürece ya da hasta ayağa kalkana kadar hekim önerisine bağlı olarak profilaktik tedavi uygulanmalıdır. Genel bir kural olarak ameliyat yapıldıktan sonra en az 7-10

gün süreyle ya da tromboembolik hastalık riski azalana kadar profilaksiyi devam ettirmenin gerekli olduğu düşünülür.

Cerrahi dışı hastalarda tromboembolik hastalığının önlenmesi: Risk faktörlerinin orta ya da yüksek oluşuna göre önerilen bemiparin pozolojisi subkutan yoldan 2.500 IU/gün ya da 3.500 IU/gün'dür.

Risk süresi boyunca ya da hasta tamamen ayağa kalkana kadar doktorun tercihine göre profilaksi tedavisine devam edilmelidir.

Derin ven trombozu ve geçici olarak yüksek risk faktörleri olan hastalarda venöz tromboembolizm nükslerini ikincil önleme: Oral antikoagülan tedavisine alternatif olarak ya da oral tedavinin kontrendike olduğu durumlarda, pulmoner embolinin eşlik ettiği veya tek başına seyreden derin ven trombozu için antikoagülan tedavisi almış olan hastalarda sabit dozda 3.500 IU/gün (en fazla 3 ay süreyle) uygulanabilir.

Pulmoner embolinin eşlik ettiği veya tek başına seyreden derin ven trombozu tedavisi: Subkutan yoldan günde bir kez 115 IU anti-Xa/kg uygulanır. Önerilen tedavi süresi 7±2 gündür. Günlük doz vücut ağırlığına göre belirlenmekle birlikte, pratikte, 50 kg'dan zayıf olan hastalar için günde tek doz 5.000 IU/0.2 mL, 50-70 kg arasındaki hastalar için günde tek doz 7.500 IU/0.3 mL ve 70-100 kg arasındaki hastalar için 10.000 IU/0.4 mL HIBOR kullanılır. 100 kg'dan daha fazla vücut ağırlığına sahip olan hastalar için doz 115 IU anti-Xa/kg/gün baz alınarak hesaplanmalıdır.

Kontrendikasyon bulunmaması halinde, HIBOR'un ilk uygulamasından 3-5 gün sonra oral antikoagülan tedavisine başlanmalı ve INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) değeri, kontrol değerinin 2-3 katı aralığına gelinceye kadar ayarlanmalıdır. Bemiparin uygulaması belirtilen INR değerine ulaşıldığı anda sonlandırılabilir. Oral antikoagülasyon en az 3 ay sürdürülmelidir.

Derin ven trombozu ve geçici risk faktörleri olan hastalarda, oral antikoagülasyon uygulamasına terapötik bir alternatif olarak veya kullanımının kontrendike olduğu durumlarda, HIBOR günlük 3.500 IU sabit dozunda maksimum 3 ay süreyle uygulanabilir.

Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal devrede pıhtılaşmayı önleme: Süre olarak 4 saatten uzun sürmeyen hemodiyalize sürekli giren ve kanama riski olmayan hastalarda hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal devrede pıhtılaşmanın önlenmesi, diyaliz seansının başlangıcında arteriyel hatta bolus şeklinde tek doz enjekte edilerek sağlanır. 60 kg'dan hafif hastalarda 2.500 IU, 60 kg'dan ağır hastalarda 3.500 IU önerilir.

Uygulama şekli:
Subkutan enjeksiyonla uygulanır.

Enjeksiyon öncesi hava kabarcığını atmak için enjektörün pistonunu itmeyiniz. Bu ilaç kaybına neden olabilir. Enjeksiyon, karın bölgesinin anterolateral ya da posterolateral kısımlarındaki subkutan hücre dokusuna, sol ve sağ taraflara dönüşümlü olarak yapılmalıdır. İğne başparmak ve işaret parmağının arasında tutulan deri katmanının kalın kısmına dikey olarak iyice batırılmalı, deri tüm enjeksiyon boyunca parmaklar arasında tutulmalıdır. Enjeksiyon bölgesi ovuşturulmamalıdır.

Ürünün uygulamasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Kullanımla ilgili diğer bilgiler:

Preparat tek dozluk ambalajlarda sunulduğundan, kullanımdan sonra arta kalan ürün ve enjeksiyon iğnesi tıbbi atık yönetmeliklerine uygun olarak uzaklaştırılmalıdır. Koruyucu ambalaj

açılmış veya zarar görmüşse kullanılmamalıdır. Sadece görünür partikül içermeyen, berrak, renksiz-sarı solüsyonlar kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4; bkz. Bölüm 5.2):

– Günlük 2500 IU bemiparin alan ve böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <80 mL/dk) hastalarda:

  Kısıtlı sayıdaki mevcut veriler doğrultusunda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Yakından izleme önerilmektedir. Ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) hastalarda dozun uygulanmasından yaklaşık 4 saat sonra, anti-Xa pik seviyelerinin ölçümü göz önünde bulundurulmalıdır.

– Günlük 3500 IU bemiparin alan hastalarda:
  - Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 30-80 mL/dk) hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak yakın izleme önerilmektedir.
  - Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk) bemiparinin farmakokinetiğini etkileyebilir. Hastaların bireysel kanama ve trombotik riskleri doktorlar tarafından dikkatlice değerlendirmelidir. Bazı durumlarda dozun ayarlanması gerekebilir. Kısıtlı farmakokinetik veriler baz alındığında (bkz. Bölüm 5.2.), dozun günde 1 kez subkutan 2500 IU anti-Xa'ya düşürülmesi önerilmektedir. Yakından izleme tavsiye edilir. Dozun uygulanmasından yaklaşık 4 saat sonra, anti-Xa pik seviyelerinin ölçümü dikkate alınmalıdır.

– Derin ven trombozu tedavisinde:
  - Hafif veya orta derecedeki böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi 30-80 mL/dk) doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak yakın izleme önerilir.
  - Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk) bemiparin farmakokinetiğini etkileyebilir. Hastaların bireysel kanama ve trombotik riskleri dikkatlice değerlendirildikten sonra (özellikle pulmoner emboli varsa), dozun ayarlanması gerekebilir. Bu durumda, farmakokinetik veriler baz alındığında, derin ven trombozu tedavisi gören ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun %75'ine kadar önerilebilir. Yakından izleme tavsiye edilir. Dozun uygulanmasından yaklaşık 4 saat sonra, anti-Xa pik seviyelerinin ölçümü dikkate alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda bemiparin kullanımının güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmadığından, çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon: Böbrek fonksiyonlarının değişmemesi durumunda doz ayarlaması gerekmemektedir. (bkz. Bölüm 4.2; bkz. Bölüm 4.4; bkz. Bölüm 5.2)

4.3.Kontrendikasyonlar
- Bemiparin sodyuma, heparin, veya diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler dahil heparin türevlerine, domuz kaynaklı maddelere veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Doğrulanmış ya da şüphelenilen, immün kaynaklı, heparin ile indüklenen trombositopeni (HİT) öyküsü varlığında,
- Hemostazın bozulmasına bağlı kanama riskinde artış ya da aktif hemoraji varlığında,
- Karaciğer ve/veya pankreasın ciddi rahatsızlıklarında,

- Son iki ay içinde geçirilmiş santral sinir sistemi, göz ve kulak yaralanmaları ya da ameliyatlarında,
- Heparin ile indüklenen trombositopeniye bağlı Yaygın Damariçi Koagülasyon Bozukluğu (DIC) varlığında,
- Akut bakteriyel endokarditi olanlarda ve kanama riski yüksek organik lezyon (örn. Aktif peptik ülser, hemorajik inme, serebral anevrizma ya da serebral neoplazm) bulunması durumlarında,
- Profilaksi için değil tedavi amaçlı heparin alan hastalarda, programlanmış cerrahi prosedürde rejyonel anastezinin kullanımında kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntramüsküler yoldan uygulanmamalıdır.

Bemiparin uygulaması esnasında hematom riski nedeniyle, diğer ajanların kas içine enjekte edilmesinden kaçınılmalıdır.

Günlük 2500 IU bemiparin kullanan ve böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <80 mL/dk) hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir; ancak kısıtlı veriler sebebiyle dikkatli olunmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) hastalarda bemiparin kinetiğinin etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve bkz. Bölüm 5.2). Bu popülasyonda düzenli takip önerilmektedir.

Günlük 3500 IU veya üzeri bemiparin kullanımında, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk) bemiparin kinetiğini etkileyebilir. Bu popülasyonda, özellikle terapötik doz uygulandığında, düzenli takip önerilmektedir. Hastaların bireysel kanama ve trombotik riskleri dikkatlice değerlendirildikten sonra, dozun ayarlanması gerekebilir. Hafif veya orta derece böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi 30-80 mL/dk) doz ayarlaması gerekmemektedir ancak dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği, kontrol edilemeyen arteriyel hipertansiyon, gastroduodenal ülser, trombositopeni, böbrek taşı ve/veya üretra taşı anamnezi olanlarda, koroid ve retinanın vasküler rahatsızlıkları veya kanama komplikasyonu riski artmış herhangi bir organik lezyonu olan hastalarda ya da spinal veya epidural anestezi yapılan ve/veya lumbal ponksiyon yapılan hastalarda dikkatli kullanımı gerekir.

Diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler gibi HIBOR da böbreküstü bezinden aldosteron salgılanmasını baskılayarak, özellikle diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, daha önceden var olan metabolik asidoz, plazma potasyumunu arttıran ya da potasyum destekleyici ilaç alan hastalarda hiperkalemiye yol açabilir. Hiperkalemi riski, tedavi süresiyle artsa da ilacın kesilmesiyle bu etki geri dönüşlüdür. Risk altındaki hastalarda bemiparin tedavisine başlamadan önce serum elektrolitleri ölçülmeli ve özellikle tedavi 7 günü aşarsa düzenli olarak takip edilmelidir.

Bazen tedavi başlangıcında geçici trombosit aktivasyonu nedeniyle trombosit sayımı 100.000/mm^3 ile 150.000/mm^3 arasında seyreden hafif geçici trombositopeni (tip I) gözlenmektedir. Bu durum bir komplikasyon oluşturmadığında tedaviye devam edilebilir.

Nadiren trombosit sayımının net bir şekilde 100.000/mm^3'ün altında seyrettiği, antikor aracılı trombositopeniye (tip II) rastlanmaktadır. Bu etki genelde tedavinin başlangıcından 5-21 gün sonra ortaya çıkar; heparinden kaynaklanan trombositopeni öyküsü olan hastalarda bu etki daha erken görülebilir.

Bemiparin uygulamasından önce, tedavinin ilk gününde, her 3-4 günde bir ve bemiparin tedavisinin sonunda trombosit sayımı yapılması önerilir. Bemiparin veya başka DMAH ve/veya

heparin kullanıldığında anti-trombosit antikorları için *in-vitro* testlerde alınan belirsiz veya pozitif test sonuçlarıyla ilişkili olarak trombosit sayımında önemli oranda azalma gözlenirse (% 30-50 arası) tedavi hemen bırakılmalı ve alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Diğer heparinlerle olduğu gibi, bemiparinle de bazen, öncesinde purpura ya da ağrı veren eritematöz lekeler görülen deri nekrozu olguları bildirilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Bu tür olgularda tedavinin hemen sonlandırılması gerekir.

Epidural ya da spinal anestezi ya da lumbal ponksiyon yapılan hastalarda heparinin profilaksi amacıyla kullanımı çok nadiren epidural ya da spinal hematoma neden olarak, uzun ya da kalıcı paraliziyle sonuçlanabilir. Anestezi için epidural ya da spinal kateter kullanımı, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ ilaçlar), trombosit inhibitörleri ya da antikoagülanlar gibi hemostazı etkileyen ilaçların eş-zamanlı kullanımı ve travmatik ya da tekrarlanan ponksiyona bağlı olarak risk artar.

Profilaktik dozlarda son heparin uygulaması ile epidural ya da spinal bir kateterin yerleştirilmesi ya da alınması arasındaki zaman konusunda karar verirken, ürünün özellikleri ve hasta profili göz önüne alınmalıdır. DMAH için en az 12 saat geçmesi gerekir. Bir sonraki bemiparin dozu kateterin alınmasının üstünden en az dört saat geçinceye kadar verilmemeli ve cerrahi işlem tamamlanıncaya kadar geciktirilmelidir.

Eğer hekim epidural ya da spinal anestezi kapsamında antikoagülasyon tedavisi uygulama kararı verirse, sırt ağrısı, duyu ve motor sisteminde kusurlar (bacaklarda uyuşukluk ve güçsüzlük), bağırsak ya da safrada fonksiyon bozukluğu gibi herhangi bir nörolojik hasar belirtisi ya da semptomları tespit etmek için çok dikkatli olunmalı ve sık takip yapılmalıdır. Hastalarda bu semptomların herhangi birinin oluşması durumunda doktoruna haber verilmelidir.

Eğer epidural ya da spinal hematom belirtisi ya da semptomlarından şüphelenilirse, spinal dekompresyon da dahil gerekli acil tanı ve tedavi başlatılmalıdır.

Osteoporozun uzun süreli heparin tedavisiyle bağlantılı olduğu bilindiğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır.

Spinal lomber ponksiyon, spinal anestezi veya epidural anestezi uygulanan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin enjeksiyonu ile spinal/epidural kateter veya iğnenin yerleştirilmesi ya da çıkarılması arasında en az profilaktik doz için 12 ve tedavi dozu için 24 saat bırakılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda zaman aralığının daha uzun olması düşünülebilir.

Hastalar nörolojik bozukluğun semptom ve bulguları yönünden sık sık izlenmelidir. Eğer nörolojik bir tehlike söz konusu ise acil tedavi gereklidir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bemiparinin diğer ilaçlarla etkileşimi araştırılmamıştır. Bu bölümde yer alan veriler diğer DMAH'lerle gözlenen ilaç etkileşimlerine aittir.

- Varfarin gibi K vitamini antagonistleri ve diğer antikogülanlar,
- Asetil salisilik asit ve diğer salisilatlar ile ibuprofen gibi NSAİİ'ler,
- Tiklopidin, klopidogrel ve diğer trombosit inhibitörleri,
- Sistemik glukokortikoidler, dekstran,
- Glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri dahil olmak üzere diğer antitrombosit ajanlar,

ile eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez. Bu ilaçların hepsi bemiparinin koagülasyon ve/veya trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisine müdahale edip, kanama riskini artırarak bemiparinin farmakolojik etkisini artırır. Eğer birlikte kullanım kaçınılmazsa, dikkatli bir klinik ve laboratuvar takibi ile kullanılması gerekir.

Serum potasyum konsantrasyonunu artıran tıbbi ürünler, sadece özenli ve dikkatli tıbbi gözetim altında eş zamanlı olarak kullanılmalıdır.

Heparinin intravenöz nitrogliserinle etkileşimi (etkinlikte azalmayla sonuçlanabilir) bemiparin için de geçerlidir.

Bitkisel ilaçlar ile birlikte kullanılması halinde kanama riskinin artması ve bemiparinin etkisinin azalması gibi beklenmeyen etkileşimler oluşabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6.Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme yeteneği üzerine etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Doğum kontrol hapları ile DMAH arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi
Gebelerde bemiparin kullanımını değerlendiren yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle gebelerde bemiparin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

DMAH'lerle yapılan deneysel araştırmalar bir fetotoksisite veya teratojenite bulgusu ortaya koymamıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bemiparin kullanımı ile herhangi bir teratojenik etki bulgusu göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bemiparin, diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler gibi gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etki göstermemektedir.

İnsanlarda, DMAH'in gebeliğin ikinci trimesteri sırasında plasenta bariyerini geçtiğine ilişkin herhangi bir bulgu yoktur. Birinci ve üçüncü trimesterlerle ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Laktasyon dönemi
Bemiparinin anne sütüne geçip geçmediği konusunda yeterince bilgi yoktur. Bu nedenle, emziren annelerde kullanılması gerektiğinde annelere bebeklerini emzirmemeleri konusunda uyarıda bulunulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Bemiparinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8.İstenmeyen etkiler
En sık raporlanan advers reaksiyon, bemiparin sodyum alan hastaların yaklaşık % 15'inde görülen, hematom ve/veya enjeksiyon bölgesinde ekimozdur.

Osteoporoz, uzun süreli heparin tedavisiyle ilişkilidir.

Advers etkiler sistem organ sınıfına ve sıklığı göre listelenmiştir.

Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Kanama komplikasyonları (deri, mukoz membranlar, yaralar, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem). Bu durum hemorajik anemiye sebep olabilir.
Yaygın olmayan: Hafif ve geçici trombositopeni (tip I)
Seyrek: Ciddi trombositopeni (tip II)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Deride alerjik reaksiyonlar (ürtiker, kaşıntı)
Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar (bulantı, kusma, ateş, dispne, bronkospazm, glottiste ödem, hipotansiyon, ürtiker, kaşıntı)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Hiperkalemi

Hepato-biliyer hastalıklar
Yaygın: Transaminaz (AST, ALT) ve gama-glutamil transpeptidaz seviyelerinde hafif ve geçici yükselmeler

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde deri nekrozu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ekimoz, hematom ve ağrı
Seyrek: Epidural ve spinal anestezi veya lumbar pikürü takiben epidural ve spinal hematom (Bu hematomlar, uzamış ya da kalıcı paraliz de dahil çeşitli derecelerde nörolojik hasara neden olmuştur.)
Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz durumunda ana semptom olarak kanama görülür. Hemorajinin şiddetine ve tromboz riskine bağlı olarak bemiparin uygulamasına son verilmesi gerekebilir.

Hafif hemorajiler nadiren özel tedavi gerektirir. Şiddetli hemoraji durumunda protamin sülfat kullanılması gerekebilir.

Bemiparinin protamin sülfatla nötralizasyonu, anti-Xa aktivitesindeki azalma ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) üzerindeki etkisini gözlemleme amacıyla *in-vitro* ve *in-vivo* olarak çalışılmıştır. Protamin sülfat i.v. yolla uygulandıktan 2 saat sonra anti-Xa aktivitesinde kısmi bir düşüş oluşturur. 100 IU anti-Xa aktivitesini nötralize etmek için 1.4 mg protamin sülfat uygulanmalıdır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar, Antitrombotik ajanlar, Heparin grubu
ATC kodu: B01AB12

Bemiparin, domuz intestinal mukozasından heparin sodyumun depolimerizasyonu yoluyla elde edilen düşük molekül ağırlıklı bir heparindir. Ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 3.600 daltondur. Molekül ağırlığı 2.000 daltondan daha az olan zincirler % 35'den azdır. Zincirlerin % 50-75'inin molekül ağırlığı 2.000 ile 6.000 dalton arasındadır. Molekül ağırlığı 6.000 daltondan fazla olan zincirler % 15'den daha azdır.

Kuru maddeye göre hesaplanan anti-Xa aktivitesi mg başına 80-120 anti-Xa IU arasında değişirken, anti-IIa aktivitesi mg başına 5-20 anti-IIa IU arasında değişim gösterir. Anti-Xa/anti-IIa oranı yaklaşık 8'dir.

İnsanlarda bemiparinin antitrombotik etkinliği doğrulanmıştır ve tavsiye edilen dozlarda genel pıhtılaşma testlerini önemli oranda etkilemez.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Bemiparinin farmakokinetik özellikleri amidolitik yöntem yoluyla plazma anti-Xa aktivitesini ölçerek saptanmıştır: WHO'nun İlk Uluslararası Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Referansı Standardına (NIBSC) dayalıdır. Emilim ve vücuttan atılım işlemleri birinci derece kinetiğe uyar.

<u>Emilim:</u>
Bemiparin sodyum subkutan enjeksiyon sonrasında hızla emilir, biyoyararlanım oranı % 96 civarındadır.

<u>Dağılım:</u>
2.500 IU ve 3.500 IU'luk profilaktik dozlarda maksimum plazma anti-Xa etkisi bemiparin subkutan olarak enjekte edildikten 2-3 saat sonra oluşur. Doruk noktası aktiviteleri sırasıyla 0.34 ± 0.08 ve 0.45 ± 0.07 IU anti-Xa/mL düzeyindedir. Anti-IIa aktivitesi bu dozlarda tespit edilmemiştir. 5.000 IU, 7.500 IU, 10.000 IU ve 12.500 IU tedavi dozlarında maksimum plazma anti-Xa etkisi, bemiparin subkutan olarak enjekte edildikten 3-4 saat sonra oluşur. Doruk noktası aktiviteleri sırasıyla 0.54 ± 0.06, 1.22 ± 0.27, 1.42 ± 0.19 ve 2.03 ± 0.25 IU anti-Xa/mL düzeyindedir. 7.500 IU, 10.000 IU ve 12.500 IU dozlarında 0.01 IU/mL'lik anti-IIa aktivitesi tespit edilmiştir.

Bemiparinin insan vücudundaki plazma proteinlerine bağlanmasına dair bir veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:
Bemiparinin insanlardaki metabolizmasına dair bir veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:
2.500-12.500 IU doz aralığında uygulanan bemiparinin yaklaşık 5-6 saat arası bir yarı-ömrü olup, bu nedenle günde bir kez uygulanmalıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusal bir farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2; bkz. Bölüm 4.4): Gençler, yaşlılar ve farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalara; birkaç profilaktik doz (3.500 IU/24 saat) ve tek terapötik doz (115 IU/kg) bemiparin uygulamasıyla gerçekleştirilen klinik çalışmanın farmakokinetik analiz sonuçlarına göre, kreatinin klerensi ile anti-Xa etkinliğine ait birçok farmakokinetik parametre arasında korelasyon görülmüştür. Ek olarak, bemiparin maruziyeti (anti-Xa aktivitesinin EAA'sı baz alındığında) ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) gönüllü grubunda, gönüllü grubunun kalanına kıyasla belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Bunun yanı sıra, 10 ardışık günlük doz bemiparin uygulamasının profilini değerlendirmek amacıyla farmakokinetik simülasyonlar düzenlenmiştir. Ortalama maksimum anti-Xa etkinliği ($A_{maks)}$ 10 proflaktik doz (3.500 IU/24 saat) sonrasında bütün gruplarda 0.35-0.6 IU anti-Xa/mL arasında simüle edilmiştir. Bununla birlikte, ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) gruptaki bir hastada 10. dozdan sonra A_{maks}=0.81 IU anti-Xa/mL değeri saptanmıştır. Dozun 2.500 IU/mL'ye düşürülmesi simülasyonu ile ciddi böbrek yetmezliği olan gruptaki tüm gönüllülerde A_{maks} için tahmini model değeri 0.6 IU anti-Xa/mL'den (ortalama A_{maks}=0.42 IU anti-Xa/mL) düşüktür. Ek olarak, 10 terapötik dozdan (115 IU/kg/24 saat) sonra tahmin edilen ortalama A_{maks} değeri tüm gruplarda 0.89-1.22 IU anti-Xa/mL arasındadır. Ayrıca ciddi böbrek yetmezliği olan gruptan bir gönüllüde son uygulamadan sonra A_{maks}=2.09 IU anti-Xa/mL olarak saptanmıştır. Terapötik dozun (86.25 IU/kg/24 saat) % 75'i kadar bir doz ayarlaması simüle edildiğinde; bahsi geçen gönüllüdeki A_{maks} değeri, 1.6 IU anti-Xa/mL olarak tahmin edilmiş olup, aynı zamanda ciddi böbrek yetmezliği olan gruptaki ortalama A_{maks} değeri (0.91 IU anti-Xa/mL), doz ayarlaması yapılmamış olan grubun kalanı için gözlenen aralık içerisinde kalmıştır.

Yaşlı hastalar: Sağlıklı genç gönüllüler ve yaşlılarda (65 yaş üstü) yapılan klinik bir çalışmanın farmakokinetik analiz sonuçlarına göre, böbrek fonksiyonları normal olan genç ve yaşlıların bemiparin farmakokinetik profillerinde belirgin bir farklılık görülmemiştir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bemiparinin klinik öncesi verileri güvenlilik farmakolojisi, tek ve tekrarlanmış doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesinin konvansiyonel çalışmaları temelinde insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Bemiparinin hayvanlardaki subkutan uygulamasının ardından akut ve tekrarlanmış doz toksisite çalışmalarında, enjeksiyon bölgesinde esas olarak doz bağlı, geri dönüşümlü hemorajik lezyonları içeren olumsuz değişiklikler görülmüştür.

Bemiparinle, 6-18 gün arasındaki gebelik döneminde olan sıçan ve tavşanlarda uygulanan üreme toksisitesi çalışmalarında, bemiparin kullanılmış dişiler arasında hiç bir ölüm vakası kayıt edilmemiştir. Kaydedilen başlıca klinik belirtiler, test maddesinin farmakolojik etkisine atfolunabilen ciltaltı hematomlardır. Fetusların incelenmesinde, uygulama ile ilgili embriyotoksik etki ya da iskelet ve/veya iç organlar ile ilgili olumsuz değişimler kaydedilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi
Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

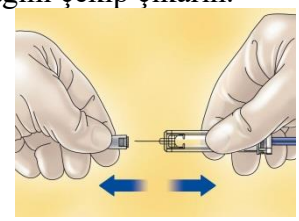
6.3.Raf ömrü
36 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. **Preparat dondurulmamalıdır.**

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC şaselerde, gri lastik kapaklı, uç kısmında siyah lastik conta bulunan plastik pistonlu, kullanıma hazır cam enjektör içerisinde; renksiz-sarı, gözle görülebilir partikül içermeyen ve berrak çözeltidir.
HIBOR 5.000 IU/0.2 mL kullanıma hazır enjektör, 2 enjektör içeren kutularda sunulmaktadır.

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Subkutan enjeksiyon tekniği:

Aşağıdaki adımları takip ediniz:
- Ellerinizi iyice yıkayınız, rahat bir pozisyonda oturunuz veya uzanınız.
- Göbek deliğinden ve herhangi bir yara veya bereden 5 cm uzakta olacak şekilde karnınızın yan tarafından bir alan seçiniz ve buradaki deriyi dikkatlice temizleyiniz.
- Farklı günlerde ilacı farklı yerlere uygulayınız. Enjeksiyonları sol ve sağ taraflara dönüşümlü olarak yapınız.
- HIBOR enjektör iğnesinin kapağını çekip çıkarın.



- İğnenin steril kalması için hiçbir yere temas etmediğinden emin olunuz.
- Ürün kullanıma hazır duruma gelmiştir.
- Enjeksiyondan önce hava kabarcıklarını uzaklaştırmak için enjektörün pistonunu itmeyiniz, çünkü ilaç kaybına sebep olabilir.



- Bir elinizle enjektörü tutarken, diğer elinizle daha önceden temizlediğiniz bölgenin derisini nazikçe tutunuz ve baş ile işaret parmaklarınızın arasında hafifçe sıkarak bir deri kıvrımı oluşturunuz.
- İğneyi vücut yüzeyine mümkün olduğunca dik olarak (90°'lik açıyla) deri kıvrımına, sonuna kadar batırınız.
- Enjektörün pistonunu itiniz ve enjeksiyon süresince deri kıvrımını tutmaya devam ettiğinizden emin olunuz.



- Enjektörü, parmağınız pistonun üzerindeyken, dik olarak enjeksiyon bölgesinden dışarı doğru çekiniz. Şimdi deri kıvrımını bırakabilirsiniz.



- Kullanılan HIBOR®'u çöpe atmayın, çocukların erişemeyeceği bir yerde biriktirin ve biriken enjektörleri nasıl atacağınız konusunda eczacınıza danışınız.



Uyarılar:

- İğne kılıfını enjeksiyondan sonra tekrar kullanmayınız.
- Uygulamadan sonra enjeksiyon bölgesini ovuşturmayınız. Bu bere oluşmasını engelleyecektir.

Kullanılan HIBOR®'u çöpe atmayın, çocukların erişemeyeceği bir yerde biriktirin ve biriken enjektörleri nasıl atacağınız konusunda eczacınıza danışınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İSTANBUL
Tel: 02164284029
Faks: 02164284069
e-mail: info@demilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

123/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2007
Ruhsat yenileme tarihi: 16.12.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

15.12.2021