

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zibor 2 500 j.m. anty-Xa/0,2 mL roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bemiparyna sodowa:

0,2 mL roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce zawiera 2 500 j.m. soli sodowej bemiparyny (*Bemiparinum natriicum*) [co jest równoważne 12 500 j.m. (aktywności hamującej czynnik Xa) w 1 mililitrze roztworu do wstrzykiwań].

Aktywność podaje się w międzynarodowych jednostkach aktywności hamującej czynnik Xa (IU) Pierwszego Międzynarodowego Wzorca Heparyny Drobnocząsteczkowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach.

Bezbarwny lub lekko żółtawy, przezroczysty roztwór, bez widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Profilaktyka wykrzepiania w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Uwaga: heparyny drobnocząsteczkowe różnych rodzajów mogą nie być równoważne. W związku z tym należy ściśle stosować się do schematu dawkowania oraz metod stosowania właściwych dla każdego z tych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Dorośli

Zabiegi chirurgiczne z umiarkowanym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej.

W dniu zabiegu chirurgicznego należy na 2 godziny przed lub 6 godzin po zabiegu podać 2 500 j.m. anty-Xa podskórnie. W kolejnych dniach należy co 24 godziny podawać 2 500 j.m. anty-Xa podskórnie s.c.

Leczenie profilaktyczne należy prowadzić przez cały okres, w którym w opinii lekarza występuje ryzyko zatorowości lub do chwili uruchomienia pacjenta. Jako ogólną zasadę przyjmuje się kontynuowanie leczenia profilaktycznego przez co najmniej 7 do 10 dni po zabiegu operacyjnym i do momentu zmniejszenia się ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej.

Profilaktyka wykrzepiania w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy:

W przypadku pacjentów poddawanych wielokrotnym hemodializom, trwającym nie dłużej niż 4 godziny i bez ryzyka krwawienia, zapobieganie wykrzepianiu w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy uzyskuje się wstrzykując pojedynczą dawkę w postaci bolusa do linii tętniczej na początku procedury dializy. W przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 60 kg, dawka wynosi 2 500 j.m., podczas gdy dla pacjentów o masie ciała powyżej 60 kg, dawka wynosi 3500 j.m.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zibor u dzieci ze względu na brak danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania. W przypadku zaburzenia czynności nerek (patrz punkt: 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, zaburzenia czynności nerek; 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Zaburzenia czynności nerek

(Patrz punkt: 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; 5.2 Właściwości farmakokinetyczne)

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii ogólnej.

- U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <80 mL/min): ograniczone dostępne dane sugerują, że modyfikacja dawki nie jest konieczna (Patrz punkt 5.2). Zaleca się ściśle monitorowanie. Należy uwzględnić pomiar maksymalnego poziomu anty-Xa po upływie około 4 godzinach po podaniu dawki. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak jest wystarczających danych, by zalecić modyfikację dawki bemiparyny w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Wykonanie wstrzyknięcia podskórnego:

Ampułko-strzykawki są gotowe do natychmiastowego użycia i nie wolno ich odpowietrzać przed wykonaniem wstrzyknięcia podskórnego. Podczas podskórnego podawania produktu Zibor, wstrzyknięcie należy wykonać do tkanki podskórnej przednio-bocznej lub tylnio-bocznej części brzucha, podczas kolejnych wstrzyknięć naprzemiennie po stronie lewej i prawej. Całą długość igły należy wsunąć prostopadle, a nie pod kątem, w grubą część fałdu skórniego utrzymanego pomiędzy kciukiem, a palcem wskazującym; fałd skórny powłok brzusznych należy trzymać przez cały czas trwania wstrzyknięcia. Nie należy trzeć miejsca wstrzyknięcia.

W niektórych konstrukcjach opakowań, napełniona strzykawka może być połączona do systemu bezpieczeństwa.

Dla strzykawek z systemu bezpieczeństwa igły muszą być zorientowane w kierunku od użytkownika i każdego, kto jest obecny. System bezpieczeństwa jest aktywowany przez naciśnięcie mocno trzonu tłoka. Tuleja ochronna automatycznie obejmuje igłę i będzie produkować dźwięk kliknięcia potwierdzającego aktywację urządzenia.

Natychmiast, strzykawki należy wyrzucić przez wrzucenie go do najbliższego pojemnika na ostre przedmioty (igły). Pokrywa pojemnika powinna być szczelnie zamknięta i pojemnik umieszcza się w miejscu niedostępnym dla dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na heparynę lub jej pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe lub substancje pochodzenia wieprzowego.

Potwierdzenie lub podejrzenie immunologicznie zależnej trombocytopenii wywołanej przez heparynę (ang. HIT – *Heparin Induced Thrombocytopenia*) w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Czynne krwawienie lub zwiększone ryzyko krwawienia z powodu zaburzeń hemostazy.

Ciężka niewydolność wątroby i trzustki.

Uszkodzenia i zabiegi chirurgiczne dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, oczu i uszu w ciągu 2 ostatnich miesięcy.

Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (ang. DIC - *Disseminated Intravascular Coagulation*) w przebiegu trombocytopenii wywołanej heparyną.

Ostre bakteryjne zapalenie wsierdza i przewlekłe zapalenie wsierdza.

Zmiany organiczne z dużym ryzykiem krwawienia (np. czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, udar krwotoczny, tętniak mózgu lub nowotwór mózgu).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie podawać domięśniowo.

Z powodu ryzyka powstania krwiaka podczas podawania bemiparyny, należy unikać podawania innych produktów we wstrzyknięciu domięśniowym.

W przypadku stosowania bemiparyny 2 500 j.m. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <80 mL/min) zmiana dawkowania nie wydaje się konieczna, jakkolwiek należy zachować ostrożność z uwagi na ograniczoną ilość danych. Należy również wziąć pod uwagę, że właściwości kinetyczne bemiparyny mogą być zakłócone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min). (Patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjentów w tej populacji zaleca się objąć regularną obserwacją.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, trombocytopenią, kamicą nerkową i (lub) kamicą moczową, zaburzeniami naczyniówki i siatkówki oka lub wszelkimi innymi zmianami organicznymi związanymi ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, jak również u pacjentów poddawanych znieczuleniu dokanałowemu, zewnątrzoponowemu i (lub) nakłuciu lędźwiowemu.

Bemiparyna, podobnie jak inne heparyny drobnocząsteczkowe (ang. LMWHs), może hamować wydzielanie aldosteronu z nadnerczy prowadząc do hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, z kwasicą metaboliczną, zwiększonym stężeniem potasu w osoczu lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Ryzyko hiperkaliemii wydaje się zwiększać wraz z długością okresu leczenia, ale zwykle przemija po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). U pacjentów z grupy ryzyka należy przed rozpoczęciem leczenia bemiparyną oznaczyć stężenie elektrolitów w surowicy i następnie monitorować je systematycznie, zwłaszcza, jeśli leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

Na początku leczenia heparyną obserwowano łagodną, przemijającą trombocytopenię (typu I) z liczbą płytek od 100 000/mm³ do 150 000/mm³ spowodowaną przemijającą aktywacją płytek (patrz punkt 4.8). W takim przypadku zazwyczaj nie występują powikłania, w związku z tym leczenie może być kontynuowane.

W rzadkich przypadkach obserwowano zależną od przeciwciał ciężką trombocytopenię (typu II) z liczbą płytek znacznie poniżej 100 000/mm³ (patrz punkt 4.8). Występuje ona zwykle w ciągu 5 do 21 dni od chwili rozpoczęcia leczenia; może wystąpić wcześniej u pacjentów z wywiadem trombocytopenii wywołanej heparyną.

Zaleca się oznaczanie liczby płytek przed podaniem bemparyny, w pierwszym dniu terapii a następnie regularnie co 3 do 4 dni oraz w momencie zakończenia leczenia bemparyną. Leczenie należy przerwać natychmiast i rozpocząć leczenie alternatywne, jeżeli liczba płytek znacznie zmniejszy się (30 do 50%), a wyniki badań *in vitro* przeciwciał przeciwplatek w obecności bemparyny lub innych heparyn drobnocząsteczkowych i (lub) heparyn są dodatnie lub nieznane.

Podobnie jak dla innych heparyn dla bemparyny odnotowano przypadki martwicy skóry, często poprzedzonej zaczerwienieniem lub rumieniowymi plamami na skórze (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu, dokanałowemu lub nakłuciu lędźwiowemu, profilaktyczne stosowanie heparyny bardzo rzadko może prowadzić do wystąpienia krwaka nadtwardówkowego lub śródrdzeniowego, a w konsekwencji długotrwałego lub stałego porażenia (patrz punkt 4.8). Ryzyko zwiększa się podczas stosowania cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego lub dokanałowego, podczas skojarzonego stosowania leków wpływających na hemostazę takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory płytek lub przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5) oraz podczas wielokrotnych lub powodujących urazy punkcji.

Podczas podejmowania decyzji dotyczących odstępu pomiędzy ostatnim podaniem heparyny w dawkach profilaktycznych, a założeniem lub wyjęciem cewnika zewnątrzoponowego lub dokanałowego, należy wziąć pod uwagę własności produktu i profil pacjenta. Kolejna dawka bemparyny powinna być podana nie wcześniej niż po upływie przynajmniej 4 godzin od wyjęcia cewnika. Należy opóźnić podawanie kolejnej dawki, aż do chwili zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeżeli lekarz zdecydował o zastosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego podczas trwania znieczulenia zewnątrzoponowego lub dokanałowego, należy zachować szczególną ostrożność i często monitorować pacjenta w celu wykrycia wszelkich oznak i objawów uszkodzenia układu nerwowego, takich jak ból pleców, zaburzenia czuciowo-motoryczne (drętwienie i osłabienie kończyn dolnych) oraz zaburzenia czynności jelit i pęcherza. Pielęgniarki należy przeszkolić w celu wykrywania takich oznak i objawów. Pacjentów należy poinstruować o konieczności niezwłocznego informowania pielęgniarek lub lekarza w przypadku odczuwania, któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów.

W przypadku jakichkolwiek oznak lub objawów czy podejrzenia krwaka nadtwardówkowego lub śródrdzeniowego, należy przeprowadzić szybką diagnostykę i włączyć leczenie obejmujące odbarczenie rdzenia kręgowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano interakcji bemparyny z innymi produktami, a informacje podane w tym punkcie pochodzą z danych dostępnych dla innych heparyn drobnocząsteczkowych

Nie zaleca się skojarzonego podawania bemparyny i następujących produktów:

antagonistów witaminy K i innych leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i innych salicylanów oraz NLPZ, tyklopidyny, klopidogrelu oraz innych leków antyagregacyjnych, glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych i dekstranu.

Wszystkie te produkty zwiększają działanie farmakologiczne bemparyny poprzez wpływ na koagulację i (lub) funkcję płytek oraz zwiększanie ryzyka krwawienia.

Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego podawania produktów, to powinno się je stosować ostrożnie z dokładną kontrolą kliniczną i laboratoryjną.

Produkty, które powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy można przyjmować jednocześnie jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Nie można wykluczyć interakcji heparyny z dożylnie podawaną nitrogliceryną (co może powodować zmniejszenie skuteczności bemiparyny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych skutków teratogennych podczas stosowania bemiparyny (patrz punkt 5.3). Dane kliniczne, pozwalające na ocenę ewentualnego działania teratogennego na płód bemiparyny u kobiet w ciąży, są ograniczone. Jednakże, należy zachować ostrożność przy przepisywaniu leku kobietom w ciąży.

Nie wiadomo, czy bemiparyna przenika przez barierę łożyskową.

Karmienie piersią

Dostępnych jest zbyt mało informacji dotyczących przenikania bemiparyny do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego zaleca się przerwać karmienie piersią, w tych przypadkach, w których istnieje konieczność podania produktu Zibor kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zibor nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest krwiak i (lub) wybroczyna w miejscu wstrzyknięcia, pojawiająca się u około 15 % pacjentów otrzymujących produkt Zibor.

Po długotrwałym leczeniu heparyną może wystąpić osteoporoza.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją na grupy układowo-narządowe i częstotliwością występowania: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1000, <1/100), rzadko (>1/10 000, <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Częstość działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia bemiparyną jest podobna do częstości działań zgłaszanych podczas leczenia innymi heparynami drobnocząsteczkowymi i jest następująca:

Układy i narządy oraz częstotliwość	Działanie niepożądane
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> Często	Powikłania krwotoczne (skóra, błony śluzowe, rany, przewód pokarmowy, drogi moczowe) które mogą powodować niedokrwistość krwotoczną.
Niezbyt często	Łagodna i przemijająca trombocytopenia (typ I) (patrz punkt 4.4).
Rzadko	Ciężka trombocytopenia (typ II) (patrz punkt 4.4)

<p><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Skórne odczyny alergiczne (pokrzywka, świąd)</p> <p>Odczyny anafilaktyczne (nudności, wymioty, gorączka, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk głośni, spadek ciśnienia tętniczego, pokrzywka, świąd).</p>
<p><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> Nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)</p>	<p>Hiperkaliemia (patrz punkt 4.4)</p>
<p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> Często</p>	<p>Łagodne i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT) i GGTP</p>
<p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u> Rzadko</p>	<p>Martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).</p>
<p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> Bardzo często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Wybroczyna w miejscu wstrzyknięcia Krwiak i ból w miejscu wstrzyknięcia</p> <p>Krwiak nadtwardówkowy i śródrzeniowy po znieczuleniu zewnątrzoponowym, dokanałowym lub nakłuciu lędźwiowym. Krwiaki te powodują różnego stopnia zaburzenia neurologiczne, w tym długotrwałe lub stałe porażenie (patrz punkt 4.4).</p>

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów, Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem przedawkowania jest krwawienie. Należy odstawić bemiparynę w zależności od nasilenia krwawienia i ryzyka zakrzepicy.

Drobne krwawienia rzadko wymagają specjalnego leczenia. W przypadku dużych krwawień może być konieczne podanie siarczanu protaminy.

Neutralizację bemiparyny siarczanem protaminy badano w badaniach *in vitro* i *in vivo* obserwując zmniejszenie się aktywności bemiparyny (anty-Xa) i wpływ na wartość czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT). Siarczan protaminy powoduje częściowy spadek aktywności bemiparyny (anty-Xa) po 2 godzinach od chwili jego podania dożylnego w dawce 1,4 mg siarczanu protaminy na każde 100 j.m. podanej bemiparyny (anty-Xa).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne, Kod ATC: B01AB12.

Bemiparyna sodu to sól sodowa heparyny drobnocząsteczkowej otrzymanej z błony śluzowej jelita wieprzowego poprzez depolimeryzację heparyny sodowej. Średnia masa cząsteczkowa bemiparyny sodowej (m.cz.) wynosi około 3 600 Da. Odsetek łańcuchów o m. cz. poniżej 2 000 Da wynosi poniżej 35%. Odsetek łańcuchów o m. cz. od 2 000 do 6 000 Da waha się między 50% do 75%. Odsetek łańcuchów o m. cz. powyżej 6 000 Da wynosi poniżej 15%.

Aktywność hamującą czynnik Xa w zakresie pomiędzy 80 - 120 j.m./mg, a czynnik IIa w zakresie 5 - 20 j.m./mg, obliczono w przeliczeniu na suchą substancję. Stosunek aktywności anty Xa do aktywności anty IIa wynosi około 8.

W modelach doświadczeń na zwierzętach, bemiparyna wykazywała działanie przeciwzakrzepowe i umiarkowane działanie nasilające krwawienie.

U ludzi potwierdzono działanie przeciwzakrzepowe bemiparyny, która w zalecanych dawkach, nie zwiększała znacząco wskaźników układu krzepnięcia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bemiparyny badano oznaczając działanie hamujące aktywność czynnika Xa w osoczu za pomocą metody amidolitycznej; której podstawę stanowi odniesienie do Pierwszego Międzynarodowego Wzorca Heparyny Drobnocząsteczkowej WHO (ang. NIBSC - *National Institute for Biological Standards and Control*).

Proces absorpcji i eliminacji przebiega zgodnie z kinetyką liniową pierwszego rzędu.

Wchłanianie

Bemiparyna sodowa szybko wchłania się po wstrzyknięciu podskórnym, a biodostępność wynosi 96%. Maksymalne działanie hamujące czynnik Xa w osoczu w dawkach profilaktycznych 2 500 j.m. i 3500 j.m. występuje po 2 do 3 godzinach od chwili podania podskórnego bemiparyny, osiągając maksymalne wartości aktywności odpowiednio w zakresie $0,34 \pm 0,08$ i $0,45 \pm 0,07$ j.m. anty-Xa/mL. W tych dawkach nie wykazano aktywności przeciw czynnikowi IIa. Maksymalne działanie hamujące czynnik Xa w osoczu w dawkach terapeutycznych 5 000 j.m., 7 500 j.m., 10 000 j.m. i 12 500 j.m. występuje po 3 do 4 godzinach od chwili podania podskórnego bemiparyny, osiągając maksymalne wartości aktywności odpowiednio: $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ i $2,03 \pm 0,25$ j.m. anty-Xa/mL. Aktywność hamującą czynnik IIa w stężeniu 0,01 j.m./mL wykazano podczas stosowania dawek 7 500 j.m., 10 000 j.m. i 12 500 j.m.

Eliminacja

Bemiparyna podawana w zakresie dawek 2 500 j.m. do 12 500 j.m. posiada okres półtrwania w zakresie od 5 do 6 godzin i dlatego należy ją podawać raz na dobę.

Brak jest obecnie danych, dotyczących wiązania przez białka osocza, biotransformacji oraz wydzielania bemiparyny u ludzi.

Pacjenci w podeszłym wieku: wyniki analizy właściwości farmakokinetycznych w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u młodych zdrowych ochotników oraz u osób w podeszłym wieku (>65 lat) wskazują na brak istotnych różnic w profilu kinetycznym bemiparyny u osób młodych i w podeszłym wieku, gdy czynność nerek nie jest zaburzona.

Zaburzenia czynności nerek: (Patrz punkty: 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, zaburzenia czynności nerek; 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) wyniki analizy właściwości farmakokinetycznych w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u osób młodych oraz u

osób w podeszłym wieku, cierpiących na zaburzenia czynności nerek o zróżnicowanym nasileniu (klirens kreatyniny <80 mL/min), przy podawaniu wielokrotnej dawki profilaktycznej (3500 j.m. na dobę) oraz pojedynczej dawki terapeutycznej (115 j.m./kg) bemiparyny wykazały wzajemną zależność pomiędzy klirensiem kreatyniny oraz większością właściwości farmakokinetycznych aktywności anti-Xa. Ponadto, wykazano, że oddziaływanie bemiparyny (na podstawie pola pod krzywą AUC aktywności anti-Xa) było znacznie wyższe w grupie ochotników, cierpiących na ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) w porównaniu z pozostałymi grupami ochotników.

Z kolei, przeprowadzono symulacje farmakokinetyczne, by ocenić profil bemiparyny po podaniu kolejnych dobowych dawek. Średnia maksymalna aktywność anti-Xa (A_{max}) symulowana dla 10 dawek profilaktycznych (3500 j.m. na dobę) wynosiła dla wszystkich grup pomiędzy 0,35 i 0,60 j.m. anti-Xa/mL. Niemniej, w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min), u jednej osoby odnotowano wartość $A_{max}=0,81$ j.m. anti-Xa/mL po podaniu dziesiątej dawki. Przy symulacji obniżenia dawki do 2 500 j.m. na dobę, model przewidywał wartości A_{max} poniżej 0,60 j.m. anti-Xa/mL (średnia wartość $A_{max}=0,42$ j.m. anti-Xa/mL) dla wszystkich ochotników z grupy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto, prognozowana średnia wartość A_{max} po podaniu 10 dawek terapeutycznych (115 j.m./kg na dobę) mieściła się między 0,89 i 1,22 j.m. anti-Xa/mL we wszystkich grupach. Co więcej, u ochotnika z grupy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stwierdzono wartość $A_{max}=2,09$ j.m. anti-Xa/mL po podaniu ostatniej dawki. Przy symulacji zwiększenia dawki do 75% dawki terapeutycznej (86,25 j.m./kg na dobę), przewidywaną wartość A_{max} oszacowano na 1,60 j.m. anti-Xa/mL dla wymienionego ochotnika a jednocześnie średnia wartość A_{max} (0,91 j.m. anti-Xa/mL) w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mieściła się w przedziale odnotowanym dla reszty grupy i nie wymagała zmiany dawkowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, oraz toksycznego wpływu na rozród potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksyczności ostrej i przewlekłej po podskórnym podaniu bemiparyny u zwierząt ujawniły zmiany polegające głównie na odwracalnych, zależnych od dawki zmianach krwotocznych w miejscu wstrzyknięcia. Uważa się, że są one skutkiem zwiększonej aktywności farmakologicznej.

W trakcie badań toksyczności rozrodczej przeprowadzonych z bemiparyną wśród ciężarnych samic szczurów i królików, od 6 do 18 dnia ciąży, nie odnotowano zgonów wśród samic leczonych bemiparyną. Głównymi, odnotowanymi objawami klinicznymi były krwiaki podskórne, które przypisuje się skutkowi farmakologicznemu substancji czynnej. Podczas badania płodów nie odnotowano żadnego działania embriotoksycznego związanego z leczeniem ani zmian zewnętrznych w szkieletcie i (lub) narządach wewnętrznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu produktu Zibor należy natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,2 mL roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z tłokiem (polipropylenowym), kauczukowym korkiem (chlorobutyłowym) oraz igłą do wstrzykiwań (stal nierdzewna). Opakowania 2, 6, 10, 30 i 100 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pojemnik jednodawkowy. Niezużyta zawartość zutylizować. Nie używać, jeśli opakowanie ochronne zostało otwarte lub uszkodzone. Należy używać tylko bezbarwny lub lekko żółtawy, przezroczysty roztwór, bez widocznych zanieczyszczeń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GINELADIUS, S.L.
Rufino González 50,
28037 Madryt, Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12201

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04/2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO