

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zibor 25 000 j.m. anty-Xa/mL roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bemiparyna sodowa: 25 000 j.m. (aktywności hamującej czynnik Xa) w 1 mL roztworu do wstrzykiwań.

co jest równoważne: 5 000 j.m. (aktywności hamującej czynnik Xa) w 0,2 mL roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
7 500 j.m. (aktywności hamującej czynnik Xa) w 0,3 mL roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
10 000 j.m. (aktywności hamującej czynnik Xa) w 0,4 mL roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy.

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:

Leczenie zakrzepicy żył głębokich:

Produkt leczniczy Zibor 25 000 j.m. należy podawać w dawce 115 j.m. anty-Xa/kg mc., podskórnie, raz na dobę. Zalecany czas trwania leczenia to 7 ± 2 dni. Dawka dobową zazwyczaj odpowiada – w zależności od masy ciała pacjenta – następującym dawkom i objętościom produktu leczniczego w ampułko-strzykawkach:

< 50 kg, 0,2 mL (5 000 j.m. anty-Xa); 50 – 70 kg, 0,3 mL (7 500 j.m. anty-Xa); > 70 kg, 0,4 mL (10 000 j.m. anty-Xa). Dla pacjentów, których masa ciała przekracza 100 kg, dawkę należy przeliczać na podstawie: 115 j.m. anty-Xa/kg mc./dobę, dla stężenia anty-Xa 25 000 j.m./mL.

W przypadku braku przeciwwskazań do stosowania, podawanie doustnych leków przeciwzakrzepowych należy rozpocząć 3 do 5 dni po pierwszym podaniu produktu leczniczego Zibor 25 000 j.m., a dawkę dostosować tak, aby uzyskać wartość wskaźnika INR (*International Normalized Ratio*) w zakresie 2 – 3 krotności wartości kontrolnej. Po osiągnięciu powyższego wskaźnika INR podawanie bemiparyny może być przerwane. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe powinno być kontynuowane przez co najmniej 3 miesiące.

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 wymagane dostosowanie 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*)

- W przypadku łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30-80 mL/min): modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednak zaleca się ściśle monitorowanie.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) może wpływać na właściwości farmakokinetyczne bemiparyny. Po uważnej ocenie indywidualnych przypadków krwawienia i ryzyka powstania zakrzepów u tych pacjentów (w szczególności, jeśli występuje zatorowość płucna), konieczna może być modyfikacja dawki. W ostatnim wymienionym przypadku, na podstawie danych farmakokinetycznych, można zalecić do 75% (w przybliżeniu, 85 j.m. anty-Xa/kg raz na dobę) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w leczeniu ostrej fazy zdiagnozowanej zakrzepicy żył głębokich. Zaleca się ścisłą obserwację. Należy uwzględnić pomiar maksymalnego poziomu anty-Xa po upływie około 4 godzinach po podaniu dawki.

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 leczniczego Zibor, wstrzyknięcie należy wykonać do tkanki podskórnej przednio-bocznej lub tylnobocznej 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 skórnyego trzymanego pomiędzy kciukiem, a palcem wskazującym; fałd skórny powłok brzusznych należy trzymać przez cały czas trwania wstrzyknięcia. Nie należy trzeć miejsca wstrzyknięcia.

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 ostatnich 2 miesięcy.

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

Ostre bakteryjne zapalenie wsierdza i przewlekłe zapalenie wsierdza.

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

U pacjentów otrzymujących heparynę w celach leczniczych, a nie w profilaktyce, znieczulenie miejscowe w planowanych zabiegach chirurgicznych jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie podawać domięśniowo.

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

Właściwości kinetyczne bemiparyny mogą być zakłócone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min). Pacjentów w tej populacji zaleca się objąć regularną obserwacją, w szczególności przy podawaniu dawek terapeutycznych. Po uważnej ocenie indywidualnych przypadków krwawienia i ryzyka powstania zakrzepów, konieczna może być modyfikacja dawki. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 mL/min) zmiana dawkowania może nie być konieczna, jakkolwiek należy zachować ostrożność.

(Patrz punkt: 4.2 Dawkowanie i sposób podawania; 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

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 naczyń 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 (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 (HIT 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 (HIT typu II) z liczbą płytek znacznie poniżej $100\ 000/\text{mm}^3$ (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 bemiparyny, w pierwszym dniu terapii a następnie regularnie co 3 do 4 dni oraz w momencie zakończenia leczenia bemiparyną. 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 bemiparyny, innych heparyn drobnocząsteczkowych i (lub) heparyn są dodatnie lub nieznane.

Podobnie jak dla innych heparyn, dla bemiparyny 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 nadtworówkowego lub śródrzeniowego, 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 uwzględnić właściwości produktu leczniczego i profil pacjenta. Kolejna dawka bemiparyny 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 (drgawienie 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 nadtworówkowego lub śródrzeniowego, 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 bemiparyny z innymi lekami, a informacje podane w tym punkcie pochodzą z danych dostępnych dla innych heparyn drobnocząsteczkowych.

Nie zaleca się skojarzonego podawania bemiparyny i następujących leków: antagonistów witaminy K i innych leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i innych salicylanów oraz NLPZ, tyklopidyny, kłopidogrelu oraz innych leków antyagregacyjnych, glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych i dekstranu. Wszystkie te leki zwiększają działanie farmakologiczne bemiparyny poprzez wpływ na koagulację i (lub) czynność płytek oraz zwiększanie ryzyka krwawienia.

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

Leki, 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 leczniczego 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 leczniczy Zibor.

Po długotrwałym leczeniu heparyną może wystąpić osteoporoza.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją na grupy układowo-narządowe i częstością 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:

<u>Układy i narządy oraz częstotliwość</u>	<u>Działanie niepożądane</u>
<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)

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

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. Jeżeli wystąpi 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 nagłe zmniejszenie aktywności bemiparyny (anty-Xa) przez 2 godziny 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 sodowa to sól sodowa heparyny drobnocząsteczkowej otrzymywanej z błony śluzowej jelita wieprzowego poprzez depolimeryzację heparyny sodowej. Średnia masa cząsteczkowa bemiparyny sodowej (m.cz.) wynosi około 3600 Da. Odsetek łańcuchów o m. cz. poniżej 2000 Da wynosi poniżej 35%. Odsetek łańcuchów o m. cz. od 2000 do 6000 Da waha się między 50% do 75%. Odsetek łańcuchów o m. cz. powyżej 6000 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 zwiększające krwawienie.

U ludzi potwierdzono działanie przeciwzakrzepowe bemiparyny, która w zalecanych dawkach, nie wydłużała 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 - Narodowy Instytut Kontroli i Standardów Biologicznych).

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 3 500 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 profil kinetyczny 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 (3 500 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 (3 500 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, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój 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.

Nie prowadzono badań toksyczności rozrodczej lub kancerogenności z użyciem bemiparyny. Opublikowane badania toksyczności rozrodczej, w których ciężarnym samicom szczurów i królików podawano inne heparyny drobnocząsteczkowe, nie wykazały żadnego pośredniego lub bezpośredniego wpływu na płodność, toksyczności na zarodek oraz płód lub rozwój okołoporodowy i poporodowy.

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 produkt leczniczy Zibor należy natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,2 mL, 0,3 mL i 0,4 mL roztworu w ampułko-strzykawce z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej, pełniącym funkcję tłoka, z polipropylenowym rdzeniem tłoka, z zamocowaną igłą, w blistrze, w tekturowym pudełku.

Opakowania 2, 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

12724

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02/2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO