CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zibor 3 500 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 3 500 j.m. soli sodowej bemiparyny (*Bemiparinum natricum*) [co jest równoważne 17 500 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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom ortopedycznym.

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 ortopedyczne z dużym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej.
W dniu zabiegu ortopedycznego należy na 2 godziny przed lub 6 godzin po zabiegu podać 3 500 j.m. anty-Xa podskórnie. W kolejnych dniach należy co 24 godziny podawać 3 500 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 ortopedycznego 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 2500 j.m., podczas gdy dla pacjentów o masie ciała powyżej 60 kg, dawka wynosi 3 500 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 zmiana dawkowania, jeśli występują 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 ortopedycznej.
- W przypadku łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30-80 mL/min): modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednak zaleca się ścisłe monitorowanie.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny<30 mL/min) może wpływać na właściwości farmakokinetyczne bemiparyny. Lekarz powinien uważnie ocenić indywidualne przypadki krwawienia i ryzyko powstania zakrzepów u tych pacjentów. W niektórych przypadkach, konieczna może być modyfikacja dawki. Na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2), można zalecić obniżenie dawki do 2500 j.m. anty-Xa podskórnie raz na dobę. 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 Zibor, wstrzyknięcie należy wykonać do tkanki podskórnej przednio-bocznej lub tylno-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 skórnego trzymanego 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 połączone 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 zamknięte 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 substancje pochodzenia zwierzęcego (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 wsierdzia i przewlekłe zapalenie wsierdzia.

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.

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. Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać uważnej oceny indywidualnych przypadków krwawienia i ryzyka powstania zakrzepów. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 mL/min) zmiana dawkowania wydaje się 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 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/mm^3 do 150 000/mm^3 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/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 przeciwpłytkowych w obecności bemiparyny lub 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 krwiaka 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 leki 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 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 (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, któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Nie zaleca się skojarzonego podawania bemiparyny 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 bemiparyny poprzez wpływ na koagulację i (lub) czynność 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, ciąże 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 obsługiwania maszyn

Zibor nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (>1/10000, <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10000), 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**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego 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
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często	Skórne odczyny alergiczne (pokrzywka, świąd)
Rzadko	Odczyny anafilaktyczne (nudności, wymioty, gorączka, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk głośni, spadek ciśnienia tętniczego, pokrzywka, świąd).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)	Hiperkaliemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często	Łagodne i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT) i GGTP
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Rzadko	Martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często	Wybroczyna w miejscu wstrzyknięcia Krwiak i ból w miejscu wstrzyknięcia
Rzadko	Krwiak nadtwardówkowy i śródrdzeniowy 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. 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 otrzymywanej 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 a 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 stężenie bemiparyny w osoczu w dawkach profilaktycznych 2500 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 stężenie bemiparyny 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 hamująca 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 2500 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 klirensem kreatyniny oraz większością właściwości farmakokinetycznych aktywności anty-Xa. Ponadto, wykazano, że oddziaływanie bemiparyny (na podstawie pola pod krzywą AUC aktywności anty-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 anty-Xa (Amax) symulowana dla 10 dawek profilaktycznych (3 500 j.m. na dobę) wynosiła dla wszystkich grup pomiędzy 0,35 i 0,60 j.m. anty-Xa/mL. Niemniej, w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min), u jednej osoby odnotowano wartość Amax=0,81 j.m. anty-Xa/mL po podaniu dziesiątej dawki. Przy symulacji obniżenia dawki do 2500 j.m. na dobę, model przewidywał wartości Amax poniżej 0,60 j.m. anty-Xa/mL (średnia wartość Amax= 0,42 j.m. anty-Xa/mL) dla wszystkich ochotników z grupy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto, prognozowana średnia wartość Amax po podaniu 10 dawek terapeutycznych (115 j.m./kg na dobę) mieściła się między 0,89 i 1,22 j.m. anty-Xa/mL we wszystkich grupach. Co więcej, u ochotnika z grupy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stwierdzono wartość Amax=2,09 j.m. anty-Xa/mL po podaniu ostatniej dawki. Przy symulacji zwiększenia dawki do 75% dawki terapeutycznej (86,25 j.m./kg na dobę), przewidywaną wartość Amax oszacowano na 1,60 j.m. anty-Xa/mL dla wymienionego ochotnika a jednocześnie średnia wartość Amax (0,91 j.m. anty-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.

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 szkielecie 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 produkt 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 (chlorobutylowym) oraz igłą do wstrzykiwań (stal nierdzewna). Opakowania 2, 6, 10, 30 i 100 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Pojemnik jednodawkowy. Niezużytą 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

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
Via Complutense 140
Alcala de Henares
28805 Madryt
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12200

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

02/2021