

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zibor

25 000 IU anti-Xa/ml, injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sodná soľ bemiparínu: 25 000 IU (anti faktor Xa\*) v 1 ml injekčného roztoku.

Ekvivalentné:

5 000 IU (anti faktor Xa) v 0,2 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke

7 500 IU (anti faktor Xa) v 0,3 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke

10 000 IU (anti faktor Xa) v 0,4 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke

\*Účinnosť je vyjadrená v medzinárodných jednotkách (IU) anti faktor Xa aktivity

1. medzinárodného referenčného štandardu pre nízkomolekulárny heparín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Bezfarebný alebo slabo žltkastý, číry roztok bez viditeľných častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikácie

Liečba akútnej fázy diagnostikovanej hlbkej žilovej trombózy s pľúcnou embóliou alebo bez nej.

#### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

UPOZORNENIE: Rôzne nízkomolekulárne heparíny nemusia byť ekvivalentné. Preto je nutné dodržať dávkovanie a metódy použitia špecifické pre každý z týchto liekov.

#### Dávkovanie

*Dospelí:*

*Liečba hlbkej žilovej trombózy:*

Zibor sa má podávať subkutánne v dávke 115 IU anti-Xa/kg hmotnosti raz denne. Odporúčaná dĺžka liečby je  $7 \pm 2$  dni. Denná dávka vo všeobecnosti odpovedá – v závislosti na telesnej hmotnosti – nasledujúcim dávkam a objemom lieku v naplnených injekčných striekačkách: < 50 kg, 0,2 ml (5 000 IU anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7 500 IU anti-Xa), > 70 kg, 0,4 ml (10 000 IU anti-Xa). Pre pacientov s

telesnou hmotnosťou viac ako 100 kg má byť dávka vypočítaná ako 115 IU anti-Xa/kg/deň, kde koncentrácia anti-Xa je 25 000 IU/ml.

Ak nie sú prítomné žiadne kontraindikácie, perorálna antikoagulačná liečba sa má začať 3-5 dní po prvom podaní Ziboru a dávka lieku má byť upravená za účelom dodržania medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalized Ratio, INR) hodnôt v rozmedzí 2-3 násobku kontrolných hodnôt. Podávanie bemiparínu je možné ukončiť akonáhle je dosiahnutá hodnota INR. Perorálna antikoagulačná liečba má pokračovať minimálne po dobu 3 mesiacov.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Ziboru u detí nebola stanovená z dôvodu nedostatku údajov.

#### Starší ľudia

Úprava dávkovania nie je potrebná. Pri poruche funkcie obličiek prosím pozrite časti: 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, porucha funkcie obličiek; 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, 5.2 Farmakokinetické vlastnosti.

#### *Porucha funkcie obličiek:*

(pozri časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní; 5.2 Farmakokinetické vlastnosti)

- Pri miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-80 ml/min): úprava dávkovania nie je potrebná. Doporučuje sa však starostlivé sledovanie.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) by mohla ovplyvniť farmakokinetiku bemiparínu. Po starostlivom posúdení individuálnych krvácaní a trombotických rizík u týchto pacientov (predovšetkým pri pľúcnej embólii) môže byť nutné dávku upraviť. V poslednom menovanom prípade, na základe farmakokinetických údajov, je možné doporučiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na liečbu diagnostikovanej hlbokaj žilovej trombózy až 75% (približne 85 IU anti-Xa/kg jedekrát denne) dávky. Odporúča sa starostlivé sledovanie. Má sa zväziť zmeranie maximálnej hladiny anti-Xa približne 4 hodiny po podaní dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

Na stanovenie odporúčanej úpravy dávky bemiparínu u tejto skupiny pacientov nie sú dostatočné údaje.

#### Spôsob podávania.

#### *Aplikácia podkožnou injekciou:*

Naplnené injekčné striekačky sú pripravené na okamžité použitie a nesmú byť pred aplikáciou vypláchnuté. Zibor je podávaný subkutánne, injekcia má byť podaná do podkožného tkaniva v anterolaterálnej alebo posterolaterálnej brušnej časti pásu, striedavo na ľavú a pravú stranu. Ihla má byť zavedená v celej dĺžke, kolmo a nie tangenciálne, a to do silnej časti kožného záhybu vytvoreného palcom a ukazovákom; záhyb držte po celú dobu aplikácie. Miesto vpichu nemasírujte.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na heparín alebo jeho deriváty, vrátane iných nízkomolekulárnych heparínov, alebo látky prasacieho pôvodu.

Potvrdená imunologicky sprostredkovaná heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT) v anamnéze alebo podozrenie na ňu (pozri časť 4.4).

Aktívna hemorágia alebo zvýšené riziko krvácania spôsobené poruchami hemostázy.

Závažné poškodenie funkcie pečene a pankreasu.

Zranenia alebo operácie centrálného nervového systému, očí a uší v priebehu posledných dvoch mesiacov.

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (disseminated intravascular coagulation, DIC), ktorú možno pripísať heparínom indukovanej trombocytopénii.

Akútna bakteriálna endokarditída a endokarditída lenta.

Akákoľvek organická lézia s vysokým rizikom krvácania (napr. aktívny peptický vred, hemoragická cievna mozgová príhoda, mozgová aneurizma alebo nádory na mozgu).

U pacientov, ktorým je podávaný heparín skôr na liečbu než na profylaxiu, je kontraindikovaná lokoregionálna anestézia pri zvolených chirurgických zákrokoch.

#### **4.4 Osobité upozornenia a opatrenia pri používaní**

Neaplikujte intramuskulárne.

Vzhľadom na riziko hematómu počas podávania bemiparínu je potrebné sa vyhnúť podávaniu intramuskulárnej injekcie iných látok.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $<30$  ml/min) môže byť ovplyvnená kinetika bemiparínu. U tejto skupiny pacientov sa odporúčajú pravidelné kontroly, hlavne ak sú podávané terapeutické dávky. Po starostlivom posúdení individuálnych krvácaní a trombotických rizík môže byť nutné dávku upraviť. Pri miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-80 ml/min) nie je úprava dávok nutná, avšak je potrebná opatrnosť. (Pozri časti: 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Opatrnosť je potrebná u pacientov s pečenným zlyhaním, s nekontrolovanou arteriálnou hypertenziou, pri gastroduodenálnych vredoch v anamnéze, pri trombocytopénii, nefrolitiáze a/alebo uretrolitiáze, s cievnyimi ochoreniami cievnatky a sietnice, akýchkoľvek iných organických léziách so zvýšeným rizikom krvácajúcich komplikácií, alebo u pacientov podstupujúcich spinálnu alebo epidurálnu anestéziu a/alebo lumbálnu punkciu.

Bemiparín, rovnako ako iné nízkomolekulárne heparíny, môže potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách s následkom hyperkaliémie, najmä u pacientov trpiacich diabetes mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, pre-existujúcou metabolickou acidózou, zvýšenou plazmatickou hladinou draslíka, alebo u pacientov užívajúcich draslík šetriace lieky. Riziko hyperkaliémie pravdepodobne narastá s dĺžkou terapie, ale je obvykle reverzibilné (pozri časť 4.8). Sérové elektrolyty majú byť u rizikových pacientov stanovené pred začiatkom liečby bemiparínom a potom pravidelne monitorované, najmä ak liečba trvá dlhšie ako 7 dní.

V dôsledku dočasnej aktivácie krvných doštičiek (pozri časť 4.8) bola na začiatku liečby heparínom zriedkavo pozorovaná mierna, prechodná trombocytopénia (HIT typu I) s hodnotami krvných doštičiek medzi  $100\,000/\text{mm}^3$  a  $150\,000/\text{mm}^3$ . Spravidla sa žiadne komplikácie nevyskytujú, a preto sa v liečbe môže pokračovať.

V zriedkavých prípadoch bola pozorovaná závažná trombocytopénia (HIT typu II) sprostredkovaná protilátkami s počtom krvných doštičiek pod  $100\,000/\text{mm}^3$  (pozri časť 4.8). Tento účinok sa zvyčajne

prejavuje v priebehu 5 až 21 dní po začatí liečby; aj keď u pacientov s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopenie sa môže prejaviť skôr.

Stanovenie počtu krvných doštičiek sa odporúča pred podaním bemiparínu, v prvý deň liečby, a potom v pravidelných intervaloch 3. – 4. dní a na konci liečby bemiparínom. V praxi, ak sa zaznamená významné zníženie počtu krvných doštičiek (30 až 50 %) spojené s pozitívnymi alebo neznámymi výsledkami *in vitro* testov na protilátky proti krvným doštičkám, v prítomnosti bemiparínu alebo iných nízkomolekulárnych heparínov a/alebo heparínov, je nutné ihneď ukončiť liečbu a začať alternatívnu liečbu.

Rovnako ako pri iných typoch heparínu boli pri liečbe bemiparínom hlásené prípady kožnej nekrózy, ktorej niekedy predchádzala purpura alebo bolestivé erytematózne škvrny (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch má byť liečba ihneď ukončená.

U pacientov podstupujúcich spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu môže byť profylaktické použitie heparínu veľmi zriedkavo spojené s epidurálnym alebo spinálnym hematómom, s následkom dlhodobej alebo trvalej paralýzy (pozri časť 4.8). Riziko je vyššie pri anestézii pomocou epidurálneho alebo spinálneho katétra, pri súčasnom použití liekov ovplyvňujúcich krvnú zrážavosť, napríklad nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), inhibítorov krvných doštičiek alebo antikoagulancií (pozri časť 4.5) a pri traumatických alebo opakovaných punkciách.

Pri stanovovaní doby medzi podaním poslednej profylaktickej dávky heparínu a zavedením alebo odstránením epidurálneho alebo spinálneho katétra, je potrebné vziať do úvahy charakteristiku lieku a profil pacienta. Následnú dávku bemiparínu nepodávajte skôr ako štyri hodiny po odstránení katétra. Následná dávka má byť pozdržaná až do dokončenia chirurgického zákroku.

Ak sa lekár rozhodne pre podanie antikoagulačnej liečby v rámci epidurálnej alebo spinálnej anestézie, je nutná extrémna ostražitosť a časté kontrolovanie za účelom odhalenia akýchkoľvek známok a príznakov neurologického poškodenia ako sú bolesť chrbta, senzorické a motorické poruchy (necitlivosť a slabosť v dolných končatinách) a dysfunkcia čriev alebo močového mechúra. Zdravotné sestry majú byť vyškolené na odhalenie takýchto známok a príznakov. Pacienti majú byť poučení, aby pri výskyte ktoréhokoľvek z vyššie uvedených príznakov ihneď informovali zdravotnú sestru alebo klinického lekára.

Pri podozrení na známky alebo príznaky epidurálneho alebo spinálneho hematómu, má byť bezodkladne stanovená diagnóza a začatá liečba vrátane dekompresie miechy.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakcie bemiparínu s inými liekmi neboli zisťované a informácie uvedené v tejto časti sú odvodené z údajov dostupných o iných nízkomolekulárnych heparínov.

Neodporúča sa súčasné podávanie bemiparínu s nasledujúcimi liekmi:

Antagonisty vitamínu K a iné antikoagulanciá, kyselina acetylsalicylová a iné salicyláty a nesteroidné protizápalové lieky, tiklopidín, klopidogrel a iné doštičkové inhibítory, systémové glukokortikoidy a dextran.

Všetky tieto lieky zvyšujú farmakologický účinok bemiparínu interferovaním s jeho účinkom na krvnú zrážavosť a/alebo funkciu krvných doštičiek a zvyšujú tak riziko krvácania.

Ak sa kombinácii týchto liekov nie je možné vyhnúť, zaistite starostlivé klinické a laboratórne sledovanie.

Lieky, ktoré zvyšujú sérové koncentrácie draslíka, je možné súčasne podávať len pri zvlášť starostlivom lekárskom dozore.

Interakciu heparínu s intravenózne podávaným nitroglycerínom (ktorá môže viesť k poklesu účinnosti) nie je možné pri bemiparíne vylúčiť.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali pri použití bemiparínu žiadne dôkazy teratogénnych účinkov (pozri časť 5.3). K dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku bemiparínu. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je však potrebná opatrnosť.

Nie je známe, či bemiparín prechádza cez placentárnu bariéru.

##### Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o tom, či bemiparín prechádza do materského mlieka. Preto, ak je potrebné, aby dojčiace matky užívali Zibor, musia byť poučené, aby sa vyhli dojčeniu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zibor nemá žiadny alebo má iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je hematóm a/alebo ekchymóza v mieste vpichu, vyskytujúca sa približne u 15 % pacientov liečených Ziborom.

Osteoporóza býva spojená s dlhodobou liečbou heparínom.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu: veľmi časté (> 1/10), časté (>1/100 až <1/10), menej časté (> 1/1 000 až <1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000) a neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov):

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásených v súvislosti s bemiparínom je podobná ako pri iných nízkomolekulárnych heparínoch a je nasledovná:

<b>Trieda orgánových systémov a frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému:</u> Časté  Menej časté  Zriedkavé	Krvácavé komplikácie (koža, sliznice, rany, gastrointestinálny trakt, urogenitálny trakt), ktoré môžu spôsobiť hemoragickú anémiu.  Mierne závažná a prechodná trombocytopenia. (HIT typu I) (pozri časť 4.4).  Závažná trombocytopenia (typ II) (pozri časť 4.4).
<u>Poruchy imunitného systému:</u> Menej časté  Zriedkavé	Kožné alergické reakcie (žihľavka, svrbenie).  Anafylaktické reakcie (nevoľnosť, vracanie, horúčka, dyspnoe, bronchospazmus, edém hlasivkovej štrbiny, hypotenzia, žihľavka,

	svrbenie).
<u>Poruchy metabolizmu a výživy:</u> Neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov)	Hyperkaliémia (pozri časť 4.4).
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest:</u> Časté	Mierne a prechodné zvýšenie hladiny transamináz (ASAT, ALAT) a gama-GT hladín.
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</u> Zriedkavé	Kožná nekróza v mieste vpichu (pozri časť 4.4).
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</u> Veľmi časté  Zriedkavé	Ekchymóza v mieste vpichu. Hematóm a bolesť v mieste vpichu.  Epidurálne a spinálne hematómy po epidurálnej alebo spinálnej anestézii a lumbálnej punkcii. Tieto hematómy spôsobujú rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane predĺženého alebo trvalého ochrnutia (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Hlavným príznakom predávkovania je krvácanie. Pri výskyte krvácania má byť podľa závažnosti krvácania a rizika trombózy podávanie bemiparínu ukončené.

Menšie krvácanie len zriedkavo vyžaduje špecifickú liečbu. V prípade väčšieho krvácania môže byť potrebné podávanie protamín sulfátu.

Neutralizácia bemiparínu protamín sulfátom bola sledovaná *in vitro* a *in vivo*, s cieľom pozorovať zníženie anti-Xa aktivity a účinok na aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas APTT (Activated Partial Thromboplastin Time). Protamín sulfát spôsobuje čiastočný pokles anti-Xa aktivity 2 hodiny po intravenóznom podaní, a to pri dávke 1,4 mg protamín sulfátu na každých podaných 100 IU anti-Xa.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, heparínová skupina.  
ATC kód: B01AB12

Sodná soľ bemiparínu je nízkomolekulárny heparín získaný depolymerizáciou heparinátu sodného z črevnej sliznice prasiat. Jeho priemerná molekulárna hmotnosť (MW) je približne 3 600 Da. Percento reťazcov s MW nižšou ako 2 000 Da je nižšie ako 35%. Percento reťazcov s MW medzi 2 000 a 6 000

Da sa pohybuje v rozsahu medzi 50-75%. Percento reťazcov s MW vyššou ako 6 000 Da je nižšie ako 15%.

Hodnota anti-Xa aktivity sa pohybuje v rozsahu medzi 80 a 120 anti-Xa IU/mg a aktivita anti-IIa v rozsahu medzi 5 a 20 anti-IIa IU/mg, vypočítané zo sušiny. Pomer anti-Xa/anti-IIa je približne 8.

Pri experimentoch na zvieratách bemiparín vykázal antitrombotickú aktivitu a stredne silný hemoragický účinok.

U ľudí bola potvrdená antitrombotická aktivita bemiparínu a pri odporúčaných dávkach významne nepredlžuje dobu zrážania pri testoch globálnej krvnej zrážavosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bemiparínu boli určené meraním anti-Xa aktivity v plazme pomocou amyolytickej metódy, a to na základe porovnania s prvým medzinárodným referenčným štandardom WHO pre nízkomolekulárny heparín (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC).

Priebeh absorpcie a eliminácie má lineárnu kinetiku 1. stupňa.

### Absorpcia

Sodná soľ bemiparínu je po podaní podkožnou injekciou rýchlo absorbovaná a biologická dostupnosť je odhadovaná na 96%. Maximálny anti-Xa účinok v plazme pri profylaktických dávkach 2 500 IU a 3 500 IU sa prejavuje 2 až 3 hodiny po podaní podkožnej injekcie bemiparínu, maximálna aktivita sa dosahuje v poradí  $0,34 \pm (0,08)$  resp.  $0,45 \pm (0,07)$  IU anti-Xa/ml. Anti-IIa aktivita pri týchto dávkach nebola zistená. Maximálny anti-Xa účinok v plazme pri liečebných dávkach 5 000 IU, 7 500 IU, 10 000 IU a 12 500 IU sa prejavuje 3 až 4 hodiny po podaní podkožnej injekcie bemiparínu, maximálna aktivita sa dosahuje v poradí  $0,54 \pm (0,06)$ ,  $1,22 \pm (0,27)$ ,  $1,42 \pm (0,19)$  resp.  $2,03 \pm (0,25)$  IU anti-Xa/ml. Anti-IIa aktivita v hodnote 0,01 IU/ml bola zistená v dávkach 7 500 IU, 10 000 IU a 12 500 IU.

### Eliminácia

Bemiparín podávaný v dávkach od 2 500 IU do 12 500 IU mal približný polčas eliminácie 5 až 6 hodín, a preto sa má podávať jedenkrát denne.

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o väzbe bemiparínu na plazmatické proteíny, biotransformácii a vylučovaní bemiparínu u ľudí.

Starší ľudia: výsledky farmakokinetickej analýzy klinických štúdií so zdravými mladými a staršími (> 65 rokov) dobrovoľníkmi ukázali, že ak je funkcia obličiek v norme, nie sú významné rozdiely v kinetickom profile bemiparínu medzi mladými a staršími.

Poškodenie obličiek: (pozri časť: 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) výsledky farmakokinetickej analýzy klinických štúdií s mladými, staršími a subjektmi s rôznym stupňom poškodenia obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min), ktorým boli viacnásobne podávané profylaktické dávky (3 500 IU/24 h) a jednotlivá terapeutická dávka (115 IU/kg) bemiparínu, ukázali koreláciu medzi klírensom kreatinínu a väčšinou farmakokinetických parametrov anti-Xa aktivity. Ďalej sa ukázalo, že expozícia bemiparínu (na základe AUC anti-Xa aktivity) bola významne vyššia v skupine dobrovoľníkov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v porovnaní s ostatnými skupinami dobrovoľníkov.

Naproti tomu farmakokinetická simulácia bola použitá na zhodnotenie profilu bemiparínu po podaní desiatich po sebe nasledujúcich denných dávok. Priemer maximálnej anti-Xa aktivity (A<sub>max</sub>)

simulovaný po 10 profylaktických dávkach (3500 IU/24 h) bol vo všetkých skupinách medzi 0,35 a 0,60 IU anti-Xa/ml, avšak v skupine s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bola po desiatich dávkach pre jeden subjekt hodnota  $A_{max} = 0,81$  IU anti-Xa/ml. Pri simulácii redukcie dávky na 2500 IU/24 h boli hodnoty  $A_{max}$  predpovedané v modeli nižšie ako 0,60 IU anti-Xa/ml (priemerná hodnota  $A_{max} = 0,42$  IU anti-Xa/ml) pre všetkých dobrovoľníkov v skupine s ťažkým poškodením obličiek. Predpovedaný priemer  $A_{max}$  po 10 terapeutických dávkach (115 IU/kg/24 h) bol medzi 0,89 a 1,22 IU anti-Xa/ml vo všetkých skupinách. Dobrovoľníci zo skupiny s ťažko poškodenými obličkami mali hodnoty  $A_{max}$  2,09 IU anti-Xa/ml po poslednom podaní. Keď sa simulovala úprava dávky na 75 % terapeutickú dávku (86,25 IU/kg/24h) bola predpokladaná  $A_{max}$  1,60 IU anti-Xa/ml pre vyššie uvedených dobrovoľníkov a v rovnakom čase priemerná  $A_{max}$  (0,91 IU anti-Xa/ml) v skupine s ťažkým poškodením obličiek ostala v rozmedzí pozorovanom v ostatných skupinách bez úpravy dávky.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkach, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie toxicity po akútnych a opakovaných dávkach po podkožnom podávaní bemiparínu u zvierat odhalil zmeny v podobe reverzibilných hemoragických lézií v mieste vpichu, závislé od dávky. Tieto boli považované za následok nadmernej farmakologickej aktivity.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s podávaním bemiparínu u brezivých potkanov a králikov v období medzi 6. a 18. dňom brezivosti nebola u takto liečených samíc zaznamenaná žiadna mortalita. Hlavné zistené klinické známky boli podkožné hematómy, ktoré je možné prisudzovať farmakologickým účinkom testovanej látky. Pri vyšetrení plodov neboli zistené žiadne embryotoxické účinky, zmeny vonkajšieho vzhľadu, kostry a/alebo zmeny vnútorných orgánov, súvisiace s liečbou.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Voda na injekcie.

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhľadom k tomu, že nie sú k dispozícii štúdie kompatibility, nesmie sa tento liek miešať so žiadnymi inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po prvom otvorení musí byť Zibor ihneď použitý.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25°C. Neuchovávajúte v mrazničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**



Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2023/02353-Z1A

0,2 ml, 0,3 ml a 0,4 ml roztoku naplnenom v injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestom (polypropylén), gumovým krytom na ihlu (chlórobutyl) a injekčnou ihlou (z nerezovej ocele).

Balenia sú po 2, 10, 30 a 100 striekačkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Jednodávkové injekčné striekačky. Všetok nespotrebovaný obsah zlikvidujte. Nepoužívajte, ak je ochranný obal otvorený alebo poškodený. Používajte len ak je roztok číry, bezfarebný alebo slabo žltkastý bez viditeľných častíc.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.  
Vía Complutense, 140  
28805 Alcalá de Henares (Madrid)  
Španielsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0511/06-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24.januára 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23.januára 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023