

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zibor 3 500 IU

3500 IU anti Xa/0,2 ml, injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sodná soľ bemiparínu: 3500 IU (anti faktor Xa\*) v 0,2 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke (ekvivalentné 17 500 IU (anti faktor-Xa\*) na 1 ml injekčného roztoku).

Účinnosť je vyjadrená v medzinárodných jednotkách (IU) antagonistickej aktivity proti faktoru Xa 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 žltastý, číry roztok bez viditeľných častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia tromboembolického ochorenia u pacientov podstupujúcich ortopedickú operáciu.

Prevenia zrážania krvi v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

#### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

*Dospelí*

*Ortopedická operácia s vysokým rizikom žilovej tromboembólie:*

V deň chirurgického zákroku sa podáva 3 500 IU anti-Xa subkutánne (s.c.), a to 2 hodiny pred alebo 6 hodín po operácii. V nasledujúcich dňoch po operácii sa podáva 3 500 IU anti-Xa s.c. každých 24 hodín.

Profylaktickú liečbu je nutné dodržať v súlade s rozhodnutím lekára počas celého rizikového obdobia alebo dokiaľ je pacient imobilný. Vo všeobecnosti je považované za potrebné profylaktickú liečbu udržiavať najmenej 7 – 10 dní po chirurgickom zákroku a dokiaľ sa riziko tromboembolického ochorenia nezníži.

*Prevenia zrážania krvi v mimotelovom obehu počas hemodialýzy:*

U pacientov podstupujúcich opakovanú hemodialýzu nie dlhšiu ako 4 hodiny a bez rizika krvácania, sa prevencia zrážania krvi v mimotelovom obehu počas hemodialýzy zaisťuje jedinou dávkou vo forme bolusu do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. U pacientov s hmotnosťou menej ako 60 kg bude dávka 2500 IU, u pacientov s hmotnosťou viac ako 60 kg bude dávka 3500 IU.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Ziboru 3500 IU 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)

#### *Prevenia tromboembolickeho ochorenia u pacientov podstupujúcich ortopedickú operáciu*

- 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. Lekári majú u týchto pacientov posúdiť individuálne krvácanie a trombotické riziko. V niektorých prípadoch môže byť nutné upraviť dávkovanie. Z dôvodu obmedzených farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) je možné doporučiť zníženie dávky až na 2500 IU anti-Xa subkutánne jedenkrát denne. Odporúča sa starostlivé sledovanie. Má sa zväžiť zmeranie maximálnej hladiny anti-Xa približne 4 hodiny po podaní dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie sú dostatočné údaje pre stanovenie odporúčanej úpravy dávky bemiparínu u tejto skupiny pacientov.

#### Spôsob podávania

##### *Aplikácia podkožnou injekciou:*

Vopred naplnené injekčné striekačky sú pripravené na okamžité použitie a nesmú byť pred aplikáciou vypláchnuté. Zibor 3 500 IU 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, do silnej časti kožného záhybu vytvoreného palcom a ukazovákom; kožný záhyb sa má držať po celú dobu aplikácie. Miesto vpichu nemasírujte.

U niektorých baleniach, môže byť naplnená injekčná striekačka spojená s bezpečnostným systémom.

Pre striekačky s bezpečnostným systémom musí byť ihla orientovaná smerom od užívateľa a od kohokoľvek iného, kto je prítomný. Bezpečnostný systém sa aktivuje silným zatlačením na piest striekačky. Ochranný kryt automaticky prekryje ihlu a zvuk cvaknutia potvrdí aktiváciu zariadenia.

Injekčná striekačka (aj s ihlou vo vnútri) musí byť zlikvidovaná okamžite, vyhodením do najbližšej nádoby na ostré predmety. Veko nádoby musí byť pevne zatvorené a nádoba umiestnená mimo dosahu detí.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

Potvrdená trombocytopenia sprostredkovaná imunologickou cestou a vyvolaná heparínom (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 trombocytopenii.

Akútna bakteriálna endokarditída a pomalá endokarditída (endocarditis lenta).

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

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

Neaplikujte intramuskulárne.

Vzhľadom na riziko hematómu počas podávania bemiparínu sa nemajú aplikovať intramuskulárne 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. Pred začatím liečby sa má starostlivo zhodnotiť individuálne krvácanie a trombotické riziká. Pri miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-80 ml/min) sa úprava dávok nezdá byť nutná, avšak opatrnosť je potrebná. (Pozri časti: 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Opatrnosť je potrebná u pacientov s pečňovým zlyhaním, s nekontrolovanou arteriálnou hypertenziou, pri gastroduodenálnych vredových ochoreniach v anamnéze, pri trombocytopenii, nefrolitiáze a/alebo uretrolitiáze, cievnom ochorení cievnatky a sietnice alebo 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, čo vedie ku hyperkaliémii, najmä u pacientov trpiacich na diabetes mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, pre-existujúcou metabolickou acidózou, zvýšenou plazmatickou hladinou draslíka alebo u pacientov užívajúcich draslík šetriace lieky. Riziko hyperkaliémie sa pravdepodobne zvyšuje s dĺžkou terapie, ale zvyčajne je reverzibilné (pozri časť 4.8). Sérové elektrolyty sa majú stanoviť u rizikových pacientov pred začiatkom bemiparínovej terapie a potom pravidelne monitorovať, predovšetkým ak liečba trvá dlhšie ako 7 dní.

Občas sa pozoroval výskyt ľahkej prechodnej trombocytopenie (HIT I. typu) na začiatku heparínovej terapie, s počtom krvných doštičiek medzi 100 000/mm<sup>3</sup> a 150 000/mm<sup>3</sup> v dôsledku dočasnej aktivácie krvných doštičiek (pozri časť 4.8). Vo všeobecnosti, ak nedôjde ku komplikáciám, liečba môže pokračovať.

V zriedkavých prípadoch bola pozorovaná závažná trombocytopenia sprostredkovaná protilátkami (HIT II. typu) s počtom krvných doštičiek jasne pod  $100\,000/\text{mm}^3$  (pozri časť 4.8). Tento účinok sa obvykle prejavuje v priebehu 5 až 21 dní po začatí liečby, hoci u pacientov s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopenie môže k tomuto javu dôjsť 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 pri významnom znížení počtu krvných doštičiek (30 až 50 %), spojenom s pozitívnymi alebo neznámymi výsledkami *in vitro* testov na protilátky proti krvným doštičkám v prítomnosti bemiparínu alebo iných nízkomolekulárnych heparínov a/alebo heparínov, je liečbu nutné ihneď ukončiť a začať alternatívnu liečbu.

Rovnako ako u iných heparínov, boli pri liečbe bemiparínom hlásené prípady kožnej nekrózy, ktorej niekedy predchádzala purpura alebo bolestivé erytematózne škvry (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 užívaní liekov ovplyvňujúcich krvnú zrážavosť ako sú nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), inhibítory krvných doštičiek krvných antikoagulanciá (pozri časť 4.5) a pri traumatických alebo opakovaných punkciách.

Pri stanovovaní doby po poslednej profylaktickej dávke heparínu, po ktorej je možné zaviesť alebo vyňať epidurálny alebo spinálny katéter, je potrebné vziať do úvahy súhrn vlastností lieku a profil pacienta. Následnú dávku bemiparínu nepodávajte skôr ako štyri hodiny po odstránení katétra. S následnou dávkou treba počkať, dokým nie je dokončený chirurgický zákrok.

Ak sa lekár rozhodne pre podanie antikoagulačnej liečby v rámci epidurálnej alebo spinálnej anestézie, je nutné veľmi starostlivo a často kontrolovať akékoľvek príznaky neurologického poškodenia ako sú bolesť chrbta, senzorické a motorické poruchy (necitlivosť a slabosť dolných končatín) a dysfunkciu čriev alebo močového mechúra. Zdravotné sestry majú byť vyškolené na odhalenie takýchto príznakov. Pacienti musia byť poučení, aby výskyt ktoréhokoľvek z vyššie uvedených príznakov ihneď hlásili zdravotnej sestre alebo lekárovi.

Ak existuje podozrenie na príznaky epidurálneho alebo spinálneho hematómu, je potrebné bezodkladne stanoviť diagnózu a začať liečbu, 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 dostupných údajov o iných nízkomolekulárnych heparínov.

Súčasné podávanie bemiparínu s nasledujúcimi liekmi sa neodporúča:

Antagonisty vitamínu K a iné antikoagulanciá, kyselina acetylsalicylová a iné salicyláty a NSAID, tiklopidín, klopidogrel a iné inhibítory krvných doštičiek, systémové glukokortikoidy a dextrán.

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

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

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

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 podávaní 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 k dispozícii dostatočné informácie o tom, či bemiparín prechádza do materského mlieka. Preto, ak je nevyhnutné, aby dojčiacie matky užívali Zibor 3 500 IU, musia byť poučené, aby nedojčili.

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

Zibor 3 500 IU 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, ktorá sa vyskytuje približne u 15 % pacientov liečených Ziborom 3 500 IU.

Osteoporóza býva spojená s dlhodobou liečbou heparínom.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásených pri bemiparíne je podobná ako u iných nízkomolekulárnych heparínov a je nasledovná:

Trieda orgánových systémov a frekvencia výskytu	Nežiaduce účinky
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému:</u> Časté	Krvácavé komplikácie (koža, sliznice, rany, gastrointestinálny trakt, urogenitálny trakt), ktoré môžu spôsobiť hemoragickú anémiu.
Menej časté	Mierne závažná a prechodná trombocytopenia (HIT typu I) (pozri časť 4.4).
Zriedkavé	Závažná trombocytopenia (typ II) (pozri časť 4.4).
<u>Poruchy imunitného systému:</u> Menej časté	Kožné alergické reakcie (žihľavka, svrbenie).
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie (nevoľnosť, vracanie, horúčka, dýchavičnosť, bronchospazmus, opuch hlasiviek, 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 hladín transamináz (ASAT, ALAT) a hladín gama-GT.
<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 spôsobili rôznu stupeň neurologického poškodenia, vrátane dlhodobej alebo trvalej paralýzy (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 podávanie bemiparínu ukončené v závislosti od závažnosti krvácania a rizika trombózy.

Menšie krvácanie len zriedkavo vyžaduje špecifickú liečbu. V prípade veľkého krvácania môže byť potrebné podanie 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 trombotínový čas (APTT). Protamín sulfát spôsobuje čiastočný pokles anti-Xa aktivity 2 hodiny po intravenóznom podaní, 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. Priemerná molekulárna hmotnosť (MW) je približne 3 600 daltonov (Da). Percento reťazcov s MW nižšou ako 2 000 Da je nižšie ako 35 %. Percento reťazcov s MW od 2 000

do 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 na mg a aktivita anti-IIa v rozsahu medzi 5 a 20 anti-IIa IU na mg, vypočítané zo sušiny. Pomer anti-Xa/anti-IIa je približne 8.

V experimentoch na zvieratách bemiparín preukázal 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 zisťované meraním anti-Xa aktivity v plazme pomocou amyolytickej metódy; na základe porovnania s prvým medzinárodným referenčným štandardom WHO pre nízkomolekulárny heparín (Národný inštitút pre biologické štandardy a kontrolu, NIBSC). Pribeh absorpcie a eliminácie má lineárnu kinetiku 1. stupňa.

### Absorpcia

Sodná soľ bemiparínu je po podaní podkožnou injekciou rýchlo absorbovaná a biologická dostupnosť sa odhaduje 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 podkožnej injekcii bemiparínu, dosahujúc maximálnu aktivitu  $0,34 \pm 0,08$  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, dosahujúc maximálnu aktivitu  $0,54 \pm 0,06$ ,  $1,22 \pm 0,27$ ,  $1,42 \pm 0,19$  resp.  $2,03 \pm 0,25$  IU anti-Xa/ml. Anti-IIa aktivita v hodnote 0,01 IU/ml bola zistená pri dávkach 7 500 IU, 10 000 IU a 12 500 IU.

### Eliminácia

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

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne 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 ( $A_{max}$ ) 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 Amax 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 Amax 1,60 IU anti-Xa/ml pre vyššie uvedené dobrovoľníkov a v rovnakom čase priemerná Amax (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**

Nedklinické 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, úmerných podanej dávke. Tieto boli považované za následok nadmernej farmakologickej aktivity prípravku.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s podávaním bemiparínu u brezivých samíc potkanov a králikov, v období medzi 6. a 18. dňom brezivosti, nebola u bemiparínom liečených samíc zistená žiadna mortalita. Hlavné zaznamenané klinické príznaky boli podkožné hematómy, ktoré boli prisúditelné farmakologickému účinku testovanej látky. Pri obhliadaní plodov nebol zaznamenaný žiadny embryotoxický účinok ani zmeny vonkajšieho vzhľadu, kostry a/alebo vnútorných orgánov, súvisiace s liečbou.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Voda na injekcie.

### **6.2 Inkompatibility**

Vzhľadom na nedostatok štúdií kompatibility sa tento liek nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po prvom otvorení musí byť Zibor 3 500 IU ihneď použitý.

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

Uchovávajúte pri teplote do 30°C. Neuchovávajúte v mrazničke.

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

0,2 ml roztoku naplnenom v injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestom (polypropylén), gumovým krytom na ihlu (chlorobutyl) a injekčnou ihlou (z nerezovej ocele). Balenia sú po 2, 6, 10, 30 a 100 striekačkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Jednodávková injekčná striekačka. Všetok nespotrebovaný obsah zlikvidujte. Nepoužívajte, ak je ochranný obal otvorený alebo poškodený. Používajte len ak sa jedná o priehľadný, bezfarebný alebo mierne žltkavý roztok 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**

16/0178/06-S

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

Dátum prvej registrácie: 02. mája 2006  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23.januára 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023