

1. IME ZDRAVILA

Zibor 3.500 i.e. anti-Xa/0,2 ml, raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Natrijev bemiparinat: 3500 i.e. (anti-faktor Xa*) na 0,2 ml v napolnjeni injekcijski brizgi (kar ustreza 17.500 i.e. (anti-faktor Xa*) na mililiter raztopine za injiciranje).

Jakost je izražena v mednarodnih enotah (i.e.) aktivnosti proti faktorju Xa po 1. mednarodnem referenčnem standardu za nizkomolekularni heparin (NMH).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

(Brezbarvna ali rumenkasta bistra tekočina brez vidnih delcev).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje trombembolične bolezni pri bolnikih med ortopedskimi operacijami.

Preprečevanje nastajanja strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

OPOZORILO: Heparini z različno nizko molekularno maso niso nujno enakovredni. Zato je treba upoštevati odmernostno shemo in specifični način uporabe za vsako od teh zdravil.

Odmerjanje

Odrasli

Ortopedske operacije z visokim tveganjem za vensko trombembolijo:

Na dan kirurškega posega je treba 2 uri pred operacijo ali 6 ur po operaciji aplicirati 3.500 i.e. anti-Xa subkutano (s.c.). Naslednje dni je treba aplicirati po 3.500 i.e. anti-Xa s.c. na 24 ur.

Profilaktično zdravljenje mora potekati po zdravnikovi presoji med obdobjem, ko je bolnik ogrožen ali dokler ni znova mobilni. Splošno pravilo je, da je treba profilaktično zdravljenje nadaljevati vsaj 7–10 dni po operaciji in dokler se tveganje za trombembolično bolezen ne zmanjša.

Preprečevanje strjevanja v zunajtelesnem obtoku med hemodializo:

Pri bolnikih na ponavljajoči se hemodializi, krajši od 4 ur, in nimajo tveganja za krvavitve, dosežete preprečitev strjevanja v zunajtelesnem obtoku med hemodializo z bolusnim injiciranjem enkratnega odmerka v arterijsko linijo na začetku dialize. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 60 kg, je odmerek 2.500 i.e., za tiste, ki tehtajo več kot 60 kg, pa 3.500 i.e.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zibor pri otrocih, zaradi pomanjkljivih podatkov, še nista bili dokazani.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna. V primeru ledvične okvare glejte poglavje: 4.2 Odmerjanje in način uporabe, ledvična okvara; 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi; 5.2 Farmakokinetične lastnosti.

Ledvična okvara:

(glejte poglavji: 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi; 5.2 Farmakokinetične lastnosti)

Preprečevanje nastanka trombembolije pri bolnikih, pri katerih je izveden ortopedski kirurški poseg.

- Pri blagi ali srednje hudi ledvični okvari (očistek kreatinina 30–80 ml/min): prilagoditev odmerka ni potrebna, vendar je priporočljivo natančno spremljanje.
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min) lahko vpliva na farmakokinetične lastnosti bemiparina. Zdravniki bi morali oceniti individualno tveganje za krvavitve in nastanek trombembolije pri teh bolnikih. V nekaterih primerih bo mogoče treba prilagoditi odmerek. Na podlagi omejenih farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) bi bilo mogoče priporočiti zmanjšanje odmerka do 2.500 i.e. anti-Xa s.c. enkrat dnevno. Priporočljivo je natančno spremljanje. Razmislite o merjenju najvišje vrednosti anti-Xa približno štiri ure po odmerjanju.

Okvara jeter

Za priporočila o prilagoditvi odmerka bemiparina pri tej skupini bolnikov ni dovolj podatkov.

Način uporabe

Način subkutanega injiciranja:

Napolnjene injekcijske brizge so pripravljene za takojšnjo uporabo in jih pred podkožnim injiciranjem ne smete stiskati. Če zdravilo Zibor aplicirate subkutano, morate injekcijo dati v podkožno tkivo na anterolateralni ali posterolateralni strani trebuha v predelu pasu, izmenično na levi in desni strani. Iglo morate zabosti do konca, in sicer navpično (ne postrani), v debeli del kožne gube, ki jo držite med palcem in kazalcem; kožno gubo morate držati ves čas injiciranja. Injekcijskega mesta ne drgnite.

V nekaterih pakiranjih je napolnjena injekcijska brizga kombinirana z varnostnim sistemom.

Pri brizgah z varnostnim sistemom je treba iglo usmeriti stran od uporabnika in morebitnih drugih prisotnih oseb. Varnostni sistem se aktivirati tako, da trdno pritisnete na bat. Zaščitni tulec bo samodejno prekril iglo in ustvaril zvočni klik, ki potrjuje aktivacijo naprave.

Brizgo morate takoj zavreči v najbližji koš za ostre odpadke (z zaščiteno iglo), dobro zapreti pokrov vsebnika in vsebnik postaviti izven dosega otrok.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na heparin ali učinkovine, pridobljene iz prašičev.

Anamneza o imunološko posredovani, s heparinom izzvani trombocitopeniji (HIT) ali sumu nanjo (glejte poglavje 4.4).

Aktivna krvavitev ali večje tveganje za krvavitev zaradi okvarjene hemostaze.

Huda okvara delovanja jeter ali pankreasa.

Poškodbe ali operacije osrednjega živčevja, oči in ušes v zadnjih dveh mesecih.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), ki jo je mogoče pripisati s heparinom izzvani trombocitopeniji.

Akutni bakterijski endokarditis in počasen endokarditis.

Organske spremembe, ki jih spremlja veliko tveganje za krvavitev (npr. akutna peptična razjeda, hemoragična možganska kap, možganska anevrizma ali možganska novotvorba).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ne injicirajte intramuskularno.

Zaradi tveganja za hematome se je treba med uporabo bemiparina izogibati intramuskularnemu injiciranju drugih snovi.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je lahko kinetika bemiparina spremenjena. Pri tej populaciji je priporočljivo redno spremljanje. Pred začetkom zdravljenja je potrebna temeljita individualna ocena tveganja za krvavitve in trombembolijo pri teh bolnikih. Pri blagi ali srednje hudi ledvični okvari (očistek kreatinina 30-80 ml/min) prilagoditev odmerka najverjetneje ni potrebna, vendar je priporočljiva previdnost (glejte poglavji: 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z odpovedjo jeter, neurejeno arterijsko hipertenzijo, anamnezo gastro-duodenalne ulkusne bolezni, trombocitopenijo, nefrolitiazno in/ali uretrolitiazno, žilno boleznijo žilnice ali mrežnice ali s kakršnokoli drugo organsko spremembo, ki jo spremlja večje tveganje za krvavitvene zaplete, ter pri bolnikih, podvrženih spinalni ali epiduralni anesteziji in/ali lumbalni punkciji.

Tako kot drugi NMH lahko tudi bemiparin zavre izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez. Zaradi tega se lahko pojavi hiperkaliemija, zlasti npr. pri bolnikih z diabetesom mellitusom, kronično odpovedjo ledvic, obstoječo metabolično acidozo, zvišanjem kalija v plazmi ali ob jemanju zdravil, ki varčujejo s kalijem. Kaže, da se tveganje za hiperkaliemijo poveča s trajanjem terapije, a je ponavadi reverzibilno (glejte poglavje 4.8). Pri ogroženih bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z bemiparinom izmeriti elektrolite v serumu in jih nato redno kontrolirati, zlasti če zdravljenje traja več kot 7 dni.

Občasno so na začetku zdravljenja s heparinom opažali blago, prehodno trombocitopenijo (HIT tip I) s številom trombocitov med $100.000/\text{mm}^3$ in $150.000/\text{mm}^3$, nastalo zaradi začasne aktivacije trombocitov (glejte poglavje 4.8). Praviloma zapletov ni in je zdravljenje torej mogoče nadaljevati.

V redkih primerih so opažali s protitelesi posredovano hudo trombocitopenijo (HIT tip II), pri kateri je bilo število trombocitov nedvomno manjše od $100.000/\text{mm}^3$ (glejte poglavje 4.8). Ta učinek se ponavadi pojavi v 5 do 21 dneh po začetku zdravljenja; pri bolnikih, ki imajo anamnezo s heparinom izzane trombocitopenije, pa se lahko pojavi tudi prej.

Določitev števila trombocitov je priporočljiva pred uporabo bemiparina, na prvi dan zdravljenja in nato redno 3 do 4 dni ter na koncu zdravljenja z bemiparinom. V praksi je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti drugačno terapijo, če se zmanjša število trombocitov (za 30 do 50 %), ob tem pa je rezultat *in vitro* testov za antitrombocitna protitelesa v prisotnosti bemiparina ali drugih NMH in/ali heparinov pozitiven ali ni znan.

Tako kot pri drugih heparinih so tudi pri bemiparinu opisani primeri kožne nekroze, pred katero se včasih pojavijo purpura ali boleče eritematozne lise (glejte poglavje 4.8). V takšnih primerih je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Pri bolnikih, podvrženih epiduralni ali spinalni anesteziji ali lumbalni punkciji, se lahko med profilaktično uporabo heparina zelo redko pojavi epiduralen ali spinalen hematoma, ki povzroči dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.8). Tveganje povečuje uporaba epiduralnega ali spinalnega katetra za anestezijo, sočasna uporaba zdravil, ki prizadenejo hemostazo npr. nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), zaviralcev trombocitov ali antikoagulantov (glejte poglavje 4.5) ali travmatično ali večkratno zbadanje.

Pri odločanju o presledku med zadnjo aplikacijo profilaktičnih odmerkov heparina in namestitvijo ali odstranitvijo epiduralnega ali spinalnega katetra morate upoštevati značilnosti zdravila in profil bolnika. Naslednjega odmerka bemiparina ne smete uporabiti prej kot vsaj štiri ure po odstranitvi katetra. Naslednji odmerek morate odložiti, dokler operacija ni končana.

Če se zdravnik odloči za antikoagulantno terapijo v okviru epiduralne ali spinalne anestezije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili vsak znak ali simptom nevrološke okvare, npr. bolečino v hrbtu, senzorične in motorične izpade (omrtvelost in šibkost v spodnjih udih) in moteno delovanje črevesja ali mehurja. Medicinske sestre je treba usposobiti za odkritje takšnih znakov in simptomov. Bolnikom je treba naročiti, da morajo medicinski sestri ali zdravniku nemudoma povedati, če doživijo katerega od teh simptomov.

Če obstaja sum na znake ali simptome epiduralnega ali spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje bemiparina z drugimi zdravili ni raziskano in informacije v tem poglavju so pridobljene iz podatkov, ki so na voljo za druge NMH.

Bemiparina ni priporočljivo uporabljati sočasno z naslednjimi zdravili:

Antagonisti vitamina K in drugimi antikoagulansi, acetilsalicilno kislino in drugimi salicilati ter nesteroidnimi antirevmatiki, tiklopidinom, klopidogrelom in drugimi zaviralci trombocitov, sistemskimi glukokortikoidi in dekstranom.

Vsa ta zdravila povečujejo farmakološki učinek bemiparina, ker motijo njegovo delovanje na koagulacijo in/ali delovanje trombocitov ter povečujejo tveganje za krvavitve.

Če se kombiniranemu zdravljenju ni mogoče izogniti, ga je treba uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem spremljanju.

Sočasna uporaba zdravil, ki povečujejo koncentracijo kalija v serumu, je dovoljena le pod posebno natančnim zdravniškim nadzorom.

Pri bemiparinu ni mogoče izključiti interakcije heparina z intravenskim nitroglicerinom (ki lahko zmanjša učinkovitost).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov pri uporabi bemiparina (glejte poglavje 5.3). Podatki o uporabi bemiparina pri nosečnicah so omejeni, vendar pa je pri predpisovanju zdravila nosečnicam potrebna previdnost.

Ni znano, ali bemiparin prehaja skozi placentno pregrado.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju bemiparina v materino mleko. Če mora doječa mati dobivati zdravilo Zibor, ji je treba svetovati, naj ne doji.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Zibor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni reakciji sta hematoma in/ali ekhimoza na mestu injiciranja. Pojavita se pri približno 15 % bolnikov, ki dobivajo zdravilo Zibor.

Z dolgotrajno terapijo s heparinom je povezana osteoporoza.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Pogostnosti neželenih učinkov, opisanih pri bemiparinu, so podobne kot pri drugih NMH. Ti učinki so:

Organski sistemi in pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Pogosti	Krvavitveni zapleti (koža, sluznice, rane, prebavila, sečila), ki lahko povzročijo hemoragično anemijo
Občasni	Blaga in prehodna trombocitopenija (HIT tip I) (glejte poglavje 4.4)
Redki	Huda trombocitopenija (tip II) (glejte poglavje 4.4)

<p><i>Bolezni imunskega sistema:</i></p> <p>Občasni</p> <p>Redki</p>	<p>Kožne alergijske reakcije (urtikarija, srbenje)</p> <p>Anafilaktične reakcije (navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura, dispneja, bronhospazem, edem glotisa, hipotenzija, urtikarija, srbenje)</p>
<p><i>Presnovne in prehranske motnje:</i></p> <p>Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</p>	<p>Hiperkaliemeija (glejte poglavje 4.4)</p>
<p><i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i></p> <p>Pogosti</p>	<p>Blago in prehodno zvišanje ravni transaminaz (ASAT, ALAT) in gama-GT</p>
<p><i>Bolezni kože in podkožja:</i></p> <p>Redki</p>	<p>Nekroza kože na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.4)</p>
<p><i>Splošne težave in spremembe mestu na aplikacije:</i></p> <p>Zelo pogosti</p> <p>Redki</p>	<p>Ekhimoze na mestu injiciranja Hematom in bolečina na mestu injiciranja</p> <p>Epiduralni in spinalni hematomi po epiduralni ali spinalni anesteziji oz. lumbalni punkciji. Ti hematomi so povzročili različne stopnje nevrološke okvare, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4)</p>

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glavni simptom prevelikega odmerjanja so krvavitve. Zdravljenje z bemiparinom je treba prekiniti, odvisno od izrazitosti krvavitve in tveganja za trombozo.

Pri manjših krvavitvah je le redko potrebno specifično zdravljenje. V primeru večjih krvavitev utegne biti potrebna uporaba protaminijevega sulfata.

Nevtralizacijo bemiparina s protaminijevim sulfatom so raziskali *in vitro* in *in vivo*, da bi ugotovili znižanje aktivnosti anti-Xa in učinek na APTČ (aktivirani parcialni tromboplastinski

čas). Protaminijev sulfat povzroči delno zmanjšanje aktivnosti anti-Xa za 2 uri po intravenski uporabi v odmerku 1,4 mg protaminijevega sulfata vsakih 100 apliciranih mednarodnih enot anti-Xa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI 5.1

Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, Oznaka ATC: B01AB12.

Natrijev bemiparinat je NMH, pridobljen z depolimerizacijo natrijevega heparinata iz črevesne sluznice prašičev. Njegova povprečna molekulska masa je približno 3.600 daltonov. Delež verig z molekulsko maso pod 2.000 daltonov je manj kot 35 %. Delež verig z molekulsko maso od 2.000 do 6.000 daltonov je med 50 in 75 %. Delež verig z molekulsko maso nad 6.000 daltonov je manj kot 15 %.

Aktivnost anti-Xa je med 80 in 120 anti-Xa i.e. na miligram, aktivnost anti-IIa pa med 5 in 20 anti-IIa i.e. na miligram, preračunano glede na suho snov. Razmerje anti-Xa/anti-IIa je približno 8.

V poskusih z živalskimi modeli je bemiparin pokazal antitrombotično delovanje in zmeren hemoragičen učinek.

Pri človeku deluje bemiparin potrjeno antitrombotično in v priporočenih odmerkih globalnih testov strjevanja ne podaljša pomembno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bemiparina so ugotovili z merjenjem aktivnosti anti-Xa v plazmi z amidolitično metodo. Ta temelji na Prvem mednarodnem referenčnem standardu za nizkomolekularni heparin (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC) Svetovne zdravstvene organizacije.

Absorpcija in eliminacija imata linearno kinetiko 1. reda.

Absorpcija

Natrijev bemiparinat se po subkutani injekciji hitro absorbira in njegova ocenjena biološka uporabnost je 96 %. Največji učinek anti-Xa v plazmi se pri profilaktičnih odmerkih 2.500 i.e. oz. 3.500 i.e. pojavi v 2 do 3 urah po subkutani injekciji bemiparina in doseže največjo aktivnost $0,34 \pm (0,08)$ oz. $0,45 \pm (0,07)$ i.e. anti-Xa/ml. Aktivnosti anti-IIa pri teh odmerkih niso ugotovili. Največji učinek anti-Xa v plazmi se pri terapevtskih odmerkih 5.000 i.e., 7.500 i.e., 10.000 i.e. oz. 12.500 i.e. pojavi v 3 do 4 urah po subkutani injekciji bemiparina in doseže največjo aktivnost $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ oz. $2,03 \pm (0,25)$ i.e. anti-Xa/ml. Aktivnost anti-IIa 0,01 i.e./ml so ugotovili pri odmerkih 7.500 i.e., 10.000 i.e. in 12.500 i.e.

Eliminacija

Bemiparin, apliciran v odmernem območju od 2.500 i.e. do 12.500 i.e. ima približen razpolovni čas med 5 in 6 urami in ga je torej treba uporabljati enkrat na dan.

Trenutno za bemiparin pri človeku ni podatkov o vezavi na beljakovine v plazmi, biotransformaciji in izločanju.

Starejši: rezultati farmakokinetične analize kliničnega preskušanja, izvedenega pri mladih zdravih prostovoljcih in starejših osebah (> 65 let), kažejo, da v primeru normalnega delovanja ledvic ni pomembnih razlik med kinetičnim profilom bemiparina pri mladih in starejših osebah.

Ledvična okvara: (glejte poglavji: 4.2 Odmerjanje in način uporabe ter 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) rezultati farmakokinetične analize kliničnega preskušanja, izvedenega pri mladih in starejših osebah ter osebah z različnimi stopnjami ledvične okvare (očistek kreatinina < 80 ml/min) pri dajanju več profilaktičnih odmerkov (3.500 i.e./24 h) in enkratnega terapevtskega odmerka (115 i.e./kg) bemiparina so pokazali povezavo med očistkom kreatinina in večino farmakokinetičnih parametrov zaviranja faktorja (anti-Xa). Poleg tega je bilo dokazano, da je bila izpostavljenost bemiparinu (na podlagi dejavnosti anti-Xa, kot jo kaže AUC) bistveno višja pri skupini prostovoljcev s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) v primerjavi z drugimi skupinami prostovoljcev.

Po drugi strani so bile izvedene farmakokinetične simulacije za oceno profila bemiparina po dajanju desetih zaporednih dnevnih odmerkov. Povprečna največja aktivnost anti-Xa (A_{max}), simuliran po 10 profilaktičnih odmerkih (3.500 i.e./24 h), je v vseh skupinah znašala med 0,35 in 0,60 i.e. anti-Xa/ml; vendar pa se je v skupini s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) pri eni osebi po desetem odmerku pojavila vrednost A_{max} = 0,81 i.e. anti-Xa/ml. S simulacijo zmanjšanja odmerka do 2.500 i.e./24 h je bila z modelom predvidena vrednosti A_{max} pod 0,60 i.e. anti-Xa/ml (povprečna vrednost A_{max} = 0,42 i.e. anti-Xa/ml) za vse prostovoljce iz skupine s hudo ledvično okvaro. Poleg tega je predvidena povprečna vrednost A_{max} po 10 terapevtskih odmerkih (115 i.e./kg/24 h) v vseh skupinah znašala med 0,89 in 1,22 i.e. anti-Xa/ml; poleg tega je pri prostovoljcu iz skupine s hudo ledvično okvaro vrednost po zadnjem odmerku znašala A_{max} = 2,09 i.e. anti-Xa/ml. Pri simulirani prilagoditvi odmerka do 75 % terapevtskega odmerka (86,25 i.e./kg/24 h) je bila predvidena vrednost A_{max} 1,60 i.e. anti-Xa/ml za zgoraj navedene prostovoljce, hkrati pa je povprečna vrednost A_{max} (0,91 i.e. anti-Xa/ml) pri skupini s hudo ledvično okvaro ostala znotraj območja, ugotovljenega pri drugih skupinah brez prilagojenega odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so po subkutani uporabi bemiparina pri živalih odkrile spremembe, ki so v glavnem obsegale reverzibilne, od odmerka odvisne hemoragične lezije na mestu injiciranja. Ocenili so jih kot posledico čezmerne farmakološke aktivnosti.

V študijah reprodukcijskih toksičnih učinkov z bemiparinom pri brejih podganah in samicah kuncev med 6. in 18. dnevom brejosti, ki so dobivale bemiparin, niso zabeležili umrljivosti. Glavni ugotovljeni klinični znaki so bili podkožni hematomi, ki jih je bilo mogoče pripisati farmakološkemu učinku testiranega zdravila. Pri pregledu plodov niso zabeležili z zdravljenjem povezanih embriotoksičnih učinkov in prav tako tudi ne zunanjih, skeletnih in/ali visceralnih sprememb.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Zdravilo Zibor morate porabiti takoj po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,2 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z nosilcem bata (polipropilen), gumijastim tesnilom bata (klorobutil) in injekcijsko iglo (nerjavno jeklo). Pakiranja po 2, 6, 10, 30 in 100 brizg.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Vsebnik z enim odmerkom. Neuporabljeno raztopino zavržite. Ne uporabljajte, če je zaščitno pakiranje odprto ali poškodovano. Uporabiti smete le bistro, brezbarvno ali rahlo rumenkasto raztopino brez vidnih delcev. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.

Vía Complutense, 140, Alcalá de Henares, 28805 Madrid, Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/01701/011-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.03.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 11.05.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 02. 2021