

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zibor 2500 UI/0,2 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută a 0,2 ml soluție injectabilă conține bemiparină sodică 2500 UI (anti factor Xa).  
(echivalentul a 12500 UI per mililitru (anti factor Xa).

Potența este dată în UI de activitate anti factor Xa stabilită de First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard –LMWH.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție injectabilă sterilă, incoloră sau ușor gălbuie, limpede, fără particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea afecțiunilor tromboembolice la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale.

Prevenirea apariției cheagurilor de sânge în circuitul extracorporeal al aparatului de hemodializă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

**AVERTISMENT:** Diferitele heparine cu greutate moleculară scăzută nu sunt în mod necesar echivalente. Ca urmare, se impune respectarea regimului de dozare și a metodei de administrare specifice fiecărui medicament.

Doze

Adulți:

*Intervenții chirurgicale cu risc moderat de incidență a tromboembolismului venos:*

În ziua intervenției chirurgicale, se vor administra 2500 UI anti factor Xa, subcutanat (sc), cu 2 ore înainte sau după 6 ore de la operație. În următoarele zile, se vor administra 2500 UI anti factor Xa subcutanat la interval de 24 de ore.

Tratamentul profilactic va fi efectuat sub strictă supraveghere medicală în perioada de risc sau până la mobilizarea completă a pacientului.

Ca regulă generală, se consideră necesară menținerea tratamentului profilactic pentru cel puțin 7 – 10 zile de la intervenția chirurgicală și până când riscul de boală tromboembolică a scăzut.

*Prevenirea coagulării sângelui în circuitul extra-corporeal pe durata hemodializei:*

La pacienții supuși procedurilor repetate de hemodializă de maximum 4 ore care nu prezintă risc de sângerare, prevenirea formării cheagurilor de sânge în circuitele extra-corporeale pe durata hemodializei se obține prin injectarea unei doze unice în bolus, în linia arterială, la începutul sesiunii de dializă. Pentru pacienții care cântăresc sub 60 kg, doza va fi de 2500 UI, iar pentru pacienții de peste 60 kg, doza va fi de 3500 UI.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea ZIBOR 2500 la copii nu au fost stabilite din cauza lipsei datelor.

Vârstnici: Nu este necesară o adaptare a dozei în cazul persoanelor vârstnice, dacă funcția renală este afectată (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare, Insuficiență renală; 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare; 5.2 Proprietăți farmacocinetice).

*Insuficiență renală*

(A se vedea pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare; 5.2 Proprietăți farmacocinetice)

*Prevenirea afecțiunilor tromboembolice la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale generale*

• La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min): datele disponibile limitate sugerează că nu este necesară ajustarea dozei (Vezi pct. 5.2). Se recomandă o monitorizare atentă.

Insuficiență hepatică:

Nu există date suficiente pentru a recomanda o adaptare a dozei de bemiparină la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

*Tehnica injectării subcutanate:*

Seringile preumplute fiind pregătite pentru uz imediat, conținutul lor nu trebuie evacuat înainte de injectarea subcutanată. În cazul în care Zibor 2500 este administrat subcutanat, injecția va fi făcută în țesutul celular subcutanat din zona abdominală anterolaterală sau posterolaterală, stânga și dreapta, alternativ. Acul va fi introdus complet, perpendicular, nu tangențial, direct în porțiunea groasă a unei cute de piele, ținută între degetul mare și cel arătător, pielea fiind susținută pe durata întregii injecții. Nu frecați locul injecției.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la bemiparină, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la heparină sau alte substanțe de origine porcină.

Antecedente sau suspiciune confirmată de trombocitopenie indusă de heparină (HIT) mediată imunologic (vezi pct. 4.4).

Hemoragie activă sau risc mărit de sângerare datorat afectării hemostazei.

Insuficiență severă a funcției hepatice sau pancreatice.

Leziuni sau operații la nivel de sistem nervos central, ochi și urechi cu cel puțin 2 luni înainte.

Coagulare intravasculară diseminată (CID) atribuită trombocitopeniei induse de heparină.

Endocardită bacteriană acută și endocardită subacută.

Orice leziuni organice cu risc mărit de sângerare (de exemplu ulcer peptic activ, accident vascular cerebral hemoragic, anevrism cerebral sau neoplasm cerebral).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Medicamentul nu va fi administrat intramuscular.

Din cauza riscului apariției hematoamelor pe durata tratamentului cu bemiparină, administrarea intramusculară a injecțiilor sau a altor medicamente va fi evitată.

Atunci când se utilizează doze zilnice de 2500 UI bemiparină la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $\leq 80$  ml/min) ajustarea dozei nu pare a fi necesară, precauția este necesară datorită datelor limitate. Cu toate acestea trebuie să se țină seamă de faptul că cinetica bemiparinei poate afecta pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $\leq 30$  ml/min). (Vezi pct 4.2 și 5.2). Lipsa unor date clinice relevante nu permite un regim de dozare recomandat la acești pacienți.

Este necesară precauția în cazul pacienților cu disfuncții hepatice, hipertensiune arterială necontrolabilă, antecedente de ulcer gastro-duodenal, trombocitopenie, nefrolitiază și/sau uretrolitiază, boli vasculare ale coroidei și retinei sau orice alte leziuni organice cu risc mărit de complicații hemoragice sau în cazul pacienților supuși anesteziei spinale sau epidurale și/sau puncțiilor lombare.

Bemiparina, ca alte HGMM, poate suprima secreția adrenală de aldosteron conducând la hiperkaliemie, în mod particular la pacienții cu diabet zaharat, disfuncții renale cronice, acidoză metabolică deja existentă, concentrații plasmatiche crescute de potasiu sau cărora li se administrează medicamente care economisesc potasiu. Riscul apariției hiperkaliemiei crește în raport cu durata terapiei, dar, de obicei, hiperkaliemia este reversibilă (vezi pct. 4.8). Electroliții serici vor fi evaluați înainte de a iniția tratamentul cu bemiparină la pacienți cu risc de hiperkaliemie, aceștia urmând a fi monitorizați periodic mai ales dacă tratamentul depășește 7 zile.

Ocazional, s-a observat apariția trombocitopeniei ușoară (HIT de tip I), la inițierea tratamentului cu heparină, cu trombocite între  $100.000/\text{mm}^3$  și  $150.000/\text{mm}^3$ , datorată unei activări temporare a trombocitelor (vezi pct. 4.8). În general nu survin complicații, și tratamentul poate fi continuat.

Rar, s-a observat o trombocitopenie severă mediată de anticorpi (HIT de tip II) cu un nivel al trombocitelor mult sub  $100.000/\text{mm}^3$  (vezi pct. 4.8). Aceasta se poate manifesta între 5-21 de zile de la inițierea tratamentului cu toate că în cazul pacienților cu antecedente de trombocitopenie indusă de heparină, aceasta se poate instala mai devreme.

Înainte de inițierea tratamentului cu bemiparină, se recomandă numărarea trombocitelor, în prima zi de terapie și apoi, periodic, la fiecare 3-4 zile, precum și la încetarea tratamentului cu bemiparină. În practică, tratamentul va fi imediat întrerupt și înlocuit cu o terapie alternativă în cazul în care se constată scăderea numărului de trombocite (de la 30 la 50 %), asociată rezultatelor pozitive sau necunoscute ale testelor *in vitro* privind anticorpi antitrombocitari, în prezența bemiparinei, a altor HGMM și/sau heparine.

Ca în cazul altor heparine, la bemiparină s-au raportat cazuri de apariție a unor necroze cutanate, uneori precedate de purpură sau de alte erupții eritematoase dureroase (vezi pct.4.8). În astfel de cazuri, tratamentul va fi imediat întrerupt.

La pacienți supuși la anestezie epidurală sau spinală sau puncție lombară, administrarea profilactică de heparină poate fi foarte rar asociată cu hematom epidural sau spinal, rezultând paralizii de durată sau permanente (vezi pct. 4.8).

Riscul crește la folosirea pentru anestezie a unui cateter epidural sau spinal, prin administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori trombocitari sau anticoagulanți (vezi pct. 4.5), și la puncțiile traumatizante sau repetate.

În momentul în care se decide cu privire la intervalul dintre ultima administrare profilactică a dozei de heparină și plasarea sau extragerea cateterului spinal sau epidural, se vor avea în vedere caracteristicile produsului și profilul pacientului. Doza următoare de bemiparină nu va fi administrată decât după cel puțin 4 ore de la extragerea cateterului. Doza următoare trebuie amânată până la încheierea totală a procedurii chirurgicale.

În cazul în care medicul decide instituirea unui tratament anticoagulant, în contextul unei anestezii epidurale sau spinale, se va acorda maximă atenție efectuându-se o monitorizare permanentă pentru a sesiza din timp orice semne și simptome ale unor disfuncții neurologice, precum dureri dorsale, disfuncții senzoriale și motorii (amorțeală sau slăbiciune a membrelor inferioare) și disfuncții ale vezicii urinare și ale intestinelor. Asistentele medicale vor fi astfel instruite încât să sesizeze la timp aceste semne și simptome. De asemenea,

pacienții vor fi instruiți să comunice imediat asistentelor sau medicului apariția simptomelor menționate mai sus.

Dacă există suspiciunea unor semne sau simptome de hematom spinal sau epidural, vor fi instituite urgent diagnosticul și tratamentul, inclusiv decompresia măduvei spinării.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat cercetări privind interacțiunea bemiparinei cu alte medicamente, iar informațiile disponibile privind Zibor 2500 provin din informații disponibile privind alte HGMM.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de bemiparină cu următoarele medicamente: antagoniști ai vitaminei K și alte anticoagulante, acid acetilsalicilic, alți salicilați și AINS, ticlopidine, clopidogrel și alți inhibitori trombocitari, glucocorticoizi sistemici și dextran.

Toate aceste medicamente cresc efectul farmacologic al bemiparinei acționând asupra coagulării și/sau funcțiilor trombocitare, mărinđ riscul de hemoragie.

Dacă aceste combinații nu pot fi evitate, administrarea va fi efectuată sub strictă supraveghere medicală și monitorizare atentă, clinică și de laborator.

Medicamentele care cresc concentrația potasiului plasmatic vor fi administrate concomitent numai sub atență supraveghere medicală.

Interacțiunea heparinei cu nitroglicerina administrată intravenos (existând posibilitatea reducerii eficacității) nu poate fi eliminată în cazul bemiparinei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au demonstrat efecte teratogene la administrarea de bemiparină (vezi pct. 5.3). În cazul bemiparinei, datele clinice privind efectele asupra femeilor gravide sunt limitate. Ca urmare, recomandarea acestora în cazul femeilor gravide va fi făcută cu deosebită atenție. Nu se cunoaște dacă bemiparina poate traversa bariera placentară.

##### Alăptarea

Nu există suficiente date privind posibilitatea ca bemiparina să treacă în laptele matern. Ca urmare, în cazul administrării Zibor 2500 la mame care alăptează, este recomandabil ca acestea să evite alăptarea.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Zibor 2500 nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Cea mai frecventă reacție adversă este apariția hematoamelor și/sau echimozelor la locul de injectare, acestea apărând la aproximativ 15 % dintre pacienții supuși la tratament cu Zibor 2500.

Osteoporoza a fost asociată tratamentului de lungă durată cu heparină.

Reacțiile adverse sunt listate în funcție de aparate, sisteme, organe și frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și necunoscute (nu pot fi estimate din datele existente):

Frecvența evenimentelor adverse (EA), raportată la administrarea produsului bemiparină, este similară celei raportate în cazul altor HGMM și se prezintă după cum urmează:

<b>Aparate, sisteme, organe și frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<u>Tulburări hematologice și limfatice:</u> Frecvente  Mai puțin frecvente  Rare	Complicații hemoragice (piele, membrane mucoase, răni, tract gastro-intestinal, tract urogenital).  Trombocitopenie ușoară și pasageră (HIT tip I) (vezi 4.4).  Trombocitopenie gravă (tip II) (vezi 4.4)
<u>Tulburări ale sistemului imunitar:</u> Mai puțin frecvente  Rare	Reacții alergice cutanate (urticarie, prurit)  Reacții anafilactice (greață, vărsături, febră, dispnee, bronhospasm, edem glotic, hipotensiune arterială, urticarie, prurit)
<u>Tulburări metabolice și de nutriție:</u> Necunoscute (nu pot fi estimate din datele existente)	Hiperkaliemia ( vezi pct. 4.4)
<u>Tulburări hepato-biliare:</u> Frecvente	Creștere ușoară și pasageră a transaminazelor (ASAT, ALAT) și a valorii gamma-GT
<u>Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat:</u> Rare	Necroze cutanate la locul de injectare (vezi 4.4)
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</u> Foarte frecvente  Rare	Echimoze la locul de injectare Hematoame și durere la locul de injectare  Hematoame epidurale sau spinale apărute după anesteziei epidurale și spinale, precum și după puncției lombare. Aceste hematoame pot cauza disfuncții neurologice de diferite intensități, inclusiv paralizii de durată sau permanente (vezi 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Principalul simptom de supradozaj îl reprezintă hemoragia. Dacă apare sângerarea administrarea trebuie întreruptă, în raport cu gravitatea hemoragiei și cu riscul de apariție a trombozei.

Hemoragiile minore necesită rareori un tratament specific. În cazul hemoragiilor majore poate fi necesară administrarea de protamin sulfat.

Neutralizarea bemiparinei cu protamin sulfat a fost studiată *in-vitro* și *in-vivo*, pentru a se observa scăderea activității anti-Xa și a efectului asupra activității parțiale a timpului de tromboplastină (APTT). Protamin sulfat exercită o scădere parțială a activității anti-Xa la 2 ore de la administrarea intravenoasă, la o doză de 1,4 mg de protamin sulfat la fiecare 100 UI anti-Xa administrate.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agent antitrombotic, grupa heparine, cod ATC: B01AB12

Bemiparina sodică este o HGMM obținută din depolimerizarea heparinei sodice din mucoasele intestinale porcine. Greutatea medie moleculară (GM) este de aproximativ 3600 daltoni. Procentajul de lanțuri cu GM sub 2000 daltoni se situează sub 35%. Procentajul de lanțuri cu GM de la 2000 la 6000 daltoni se înscrie între 50-75%. Procentajul de lanțuri cu MW peste 6000 daltoni este sub 15%.

Activitatea anti-Xa este între 80 și 120 anti-Xa UI per mg iar activitatea anti-IIa se înscrie între 5 și 20 anti-IIa UI per mg, calculate în raport cu materia uscată. Ponderea anti-Xa/anti-IIa este de aproximativ 8.

În cadrul studiilor la animale, bemiparina a demonstrat o activitate antitrombotică și efecte hemoragice moderate.

La oameni, bemiparina și-a confirmat activitatea antitrombotică și, în doze recomandate, nu prelungeste în mod semnificativ testele de coagulare globală.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmaco-cinetice ale bemiparinei au fost determinate prin măsurarea activității plasmatice anti-Xa utilizând metoda amidolitică, bazată prin raportare la W.H.O. First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard (National Institute for Biological Standards and Control - NIBSC).

Procesele de absorbție și eliminare urmează o cinetică liniară de ordin I.

#### Absorbție:

Bemiparina sodică este absorbită rapid după injectarea subcutanată și biodisponibilitatea acesteia este estimată la 96%. Efectul plasmatic anti-Xa maxim, la doze profilactice de 2500 UI și 3500 UI, survine după 2 - 3 ore de la injectarea subcutanată, atingând un vârf de ordinul a  $0,34 \pm (0,08)$  și, respectiv,  $0,45 \pm (0,07)$  UI anti-Xa/ml. Activitatea Anti-IIa nu a fost detectată, la aceste doze. Efectul plasmatic anti-Xa maxim la tratamentele cu doze de 5000 UI, 7500 UI, 10000 UI și 12500 UI survine la 3 - 4 ore după injecția subcutanată cu bemiparină, atingând un vârf de ordin  $0,54 \pm (0,06)$ ,  $1,22 \pm (0,27)$ ,  $1,42 \pm (0,19)$  și, respectiv,  $2,03 \pm (0,25)$  UI anti-Xa/ml. Activitatea Anti-IIa de 0,01 UI/ml a fost detectată la doze de 7500 UI, 10000 UI și 12500 UI.

#### Eliminare:

Bemiparina, administrată în doze cuprinse între 2500 UI și 12500 UI are un timp de înjumătățire aproximativ între 5 și 6 ore, ca urmare trebuie administrată o dată pe zi.

Nu există informații disponibile privind legătura protein-plasmatică, metabolismul și excreția bemiparinei la om.

Vârșnici: rezultatele analizelor farmacocinetice ale unui studiu clinic realizat pe voluntari tineri, sănătoși și pe vâșnici (> 65 ani) arată că nu există diferențe semnificative în profilul cinetic al bemiparinei între tineri și vâșnici atunci când funcția renală este normală.

Insuficiența renală: (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare) rezultatele analizelor farmacocinetice ale unui studiu clinic realizat pe tineri, vârstnici și subiecți cu grade diferite de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min), la administrarea de doze profilactice multiple (3500 UI/24 ore) și a unei singure doze terapeutice (115 UI/kg) de bemiparină, arată o corelare între clearance-ul creatininei și majoritatea parametrilor farmacocinetici ai activității anti-Xa. În plus, s-a arătat că expunerea la tratamentul cu bemiparină (bazat pe ASC a activității anti-Xa) a fost semnificativ mai mare în grupul de voluntari cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) comparativ cu restul grupelor de voluntari.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicitate și toxicitate asupra funcției de reproducere.

Studiile privind toxicitatea acută și repetată ca urmare a administrării subcutanate a bemiparinei la animale au evidențiat modificări care constau în principal în leziuni hemoragice reversibile la locul injectării, în raport cu doza administrată. Se presupune că acestea sunt rezultatul activității farmacologice exagerate.

Studiile privind toxicitatea reproductivă efectuate la femele gestante de șobolan și iepure, între ziua a 6-a și a 18-a de sarcină, nu au înregistrat cazuri de mortalitate, urmare a administrării de bemiparină. Cele mai frecvente semne clinice au fost hematoamele subcutanate, atribuite efectului farmacologic. Nu s-au înregistrat la fetoși efecte embriotoxice externe, la nivelul sistemului osos și/sau intestinal în legătură cu tratamentul aplicat.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, Zibor 2500 nu va fi amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Zibor 2500 va fi utilizat imediat după deschidere.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

A nu se congela.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție injectabilă sterilă, incoloră sau ușor gălbuie, limpede, fără particule vizibile.

Nu toate mărimile de ambalaj pot fi comercializate.

Cutie cu **2 seringi** a 0,5 ml, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **10 seringi** a 0,5 ml, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **30 seringi** a 0,5 ml, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **100 seringi** a 0,5 ml, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Recipient cu o singură doză. Îndepărtați orice produs nefolosit. Nu folosiți medicamentul, dacă ambalajul acestuia este deschis sau deteriorat. Se vor folosi numai soluții incolore sau ușor gălbui și fără particule vizibile.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.  
Via Complutense, 140 Alcalá de Henares,  
28805 Madrid, Spania

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5407/2013/01-04

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Februarie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2022.