# **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

#

#  IVOR3.500 IU antiXa/0,2 ml ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένες σύριγγες

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Bemiparin sodium: 3.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα (ισοδύναμη με 17.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμου διαλύματος).

Η δραστικότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστικότητας (IU) με βάση το Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

##  Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες.

 (Άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό, διαυγές διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων).

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Προφύλαξη από θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση.

Προφύλαξη από σχηματισμό θρόμβου στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

|  |
| --- |
| ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Οι διάφορες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους δεν είναι απαραίτητα ισοδύναμες. Συνεπώς απαιτείται συμμόρφωση με το δοσολογικό σχήμα και τον ειδικό τρόπο χρήσης για το καθένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. |

 Ενήλικες:

 *Ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση με υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής:*

Την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, χορηγούνται 3.500 IU anti-Xa υποδόρια (sc), 2 ώρες πριν ή 6 ώρες μετά την εγχείρηση. Τις επόμενες ημέρες, χορηγούνται 3.500 IU anti-Xa υποδόρια κάθε 24 ώρες.

Η προφυλακτική αγωγή πρέπει να ακολουθείται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού καθ’ όλη την περίοδο του κινδύνου ή μέχρι να γίνει περιπατητικός ο ασθενής. Κατά γενικό κανόνα, θεωρείται απαραίτητο η προφυλακτική αγωγή να συνεχίζεται για τουλάχιστον 7 – 10 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση και έως ότου μειωθεί ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου.

 *Προφύλαξη από σχηματισμό θρόμβου στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης:*

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες συνεδρίες αιμοκάθαρσης διάρκειας όχι μεγαλύτερης των 4 ωρών και χωρίς κίνδυνο αιμορραγίας, η προφύλαξη από σχηματισμό θρόμβου στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης επιτυγχάνεται με τη χορήγηση μιας μόνο δόσης bolus στην αρτηριακή γραμμή κατά την έναρξη της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με βάρος σώματος μικρότερο από 60 kg, η δόση είναι 2.500 IU, ενώ σε ασθενείς με βάρος σώματος μεγαλύτερο από 60 kg, η δόση είναι 3.500 IU.

Παιδιά: To IVOR δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη ρύθμιση της δοσολογίας της bemiparin σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών.

### *Τρόπος χορήγησης. Τεχνική της υποδόριας ένεσης:*

Οι προγεμισμένες σύριγγες είναι έτοιμες για άμεση χρήση και δεν πρέπει να αφαιρείται ο αέρας από τη σύριγγα πριν την υποδόρια ένεση. Όταν το IVOR χορηγείται υποδόρια, η ένεση θα πρέπει να γίνεται στον υποδόριο ιστό της προσθιοπλάγιας ή οπισθιοπλάγιας κοιλιακής χώρας εναλλάξ, στο αριστερό και δεξιό μέρος. Η βελόνα θα πρέπει να εισάγεται, κάθετα και όχι υπό γωνία, σε όλο της το μήκος στο παχύ σημείο μιας δερματικής πτυχής που δημιουργείται μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα. Η δερματική πτυχή θα πρέπει να διατηρείται καθ’ όλη τη διάρκεια της ένεσης. Μην τρίβετε την περιοχή της ένεσης.

**4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη bemiparin sodium, στην ηπαρίνη ή σε ουσίες χοίρειας προέλευσης.

Ιστορικό επιβεβαιωμένης ή ύποπτης θρομβοπενίας ανοσολογικώς προκαλούμενης από ηπαρίνη (ΗΙΤ) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ενεργός αιμορραγία ή αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω διαταραχών της πήξης.

Σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος ή του παγκρέατος.

Βλάβες ή χειρουργικές επεμβάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μάτια και αυτιά στους τελευταίους 2 μήνες.

Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) που οφείλεται σε θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη.

 Οξεία και υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.

Οποιαδήποτε οργανική βλάβη με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ.: ενεργό πεπτικό έλκος, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανεύρυσμα ή νεοπλασία του εγκεφάλου).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

 Δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά.

Λόγω του κινδύνου αιματώματος κατά τη διάρκεια χορήγησης της bemiparin, πρέπει να αποφεύγεται η ενδομυϊκή χορήγηση άλλων φαρμάκων.

Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, ιστορικό γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, θρομβοπενία, νεφρολιθίαση και/ή ουρηθρολιθίαση, αγγειακή νόσο του χοριοειδούς και αμφιβληστροειδούς χιτώνα ή οποιαδήποτε άλλη οργανική βλάβη με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία και/ή οσφυϊκή παρακέντηση.

Η bemiparin, όπως και οι άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, μπορεί να καταστείλει την επινεφριδική έκκριση αλδοστερόνης που οδηγεί σε υπερκαλιαιμία, ειδικότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προϋπάρχουσα μεταβολική οξέωση, αυξημένα επίπεδα καλίου στο πλάσμα ή σε ασθενείς που λαμβάνουν καλιοπροστατευτικά φάρμακα. Ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας φαίνεται ότι αυξάνει με τη διάρκεια της θεραπείας αλλά είναι συνήθως αναστρέψιμη (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς σε κίνδυνο πρέπει να μετρώνται οι ηλεκτρολύτες του ορού πριν την έναρξη της θεραπείας με bemiparin και στη συνέχεια να ελέγχονται τακτικά ιδιαίτερα σε παρατεταμένη θεραπεία πέρα των 7 ημερών.

Περιστασιακά έχει παρατηρηθεί ήπια παροδική θρομβοπενία (ΗΙΤ τύπου Ι) κατά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη όπου ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι από 100.000/mm3 έως 150.000/mm3 λόγω παροδικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.8). Κατά γενικό κανόνα, δεν παρατηρούνται επιπλοκές, έτσι η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί.

Σπάνια έχει παρατηρηθεί σοβαρή θρομβοπενία (ΗΙΤ τύπου ΙΙ) με αριθμό αιμοπεταλίων σαφώς μικρότερο από 100.000/mm3 προκαλούμενη από αντισώματα (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτή η δράση εμφανίζεται συνήθως μεταξύ της 5ης και 21ης ημέρας μετά την έναρξη της θεραπείας, παρόλο που σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοπενίας προκαλούμενης από ηπαρίνη, αυτή μπορεί να εμφανισθεί ενωρίτερα.

Συνιστάται μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν τη χορήγηση της bemiparin, την πρώτη ημέρα της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά κάθε 3 έως 4 ημέρες και στο τέλος της θεραπείας με bemiparin. Πρακτικά, συνιστάται διακοπή της θεραπείας άμεσα και έναρξη εναλλακτικής θεραπείας εάν παρατηρηθεί σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (30 έως 50%) σε συνδυασμό με θετικά ή άγνωστα αποτελέσματα της *in vitro* δοκιμασίας για αντισώματα κατά των αιμοπεταλίων παρουσία bemiparin,άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και/ή ηπαρινών.

Όπως και με τις άλλες ηπαρίνες, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δερματικής νέκρωσης, στις οποίες μερικές φορές προηγείται πορφύρα ή επώδυνες ερυθηματώδεις φλύκταινες με την bemiparin (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επισκληρίδιο ή ραχιαία αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση, η προφυλακτική χρήση ηπαρίνης μπορεί πολύ σπάνια να σχετισθεί με επισκληρίδια ή νωτιαία αιματώματα, που οδηγούν σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν χρησιμοποιείται επισκληρίδιος ή ραχιαίος καθετήρας για την αναισθησία, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν την αιμόσταση όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), αναστολείς των αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.5*),* καθώς και από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη παρακέντηση.

Όταν αποφασίζεται το διάστημα ανάμεσα στην τελευταία χορήγηση της ηπαρίνης σε προφυλακτικές δόσεις και την τοποθέτηση ή απομάκρυνση ενός επισκληρίδιου ή ραχιαίου καθετήρα, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και η κατάσταση του ασθενούς. Η επόμενη δόση της bemiparin δεν θα πρέπει να χορηγείται ενωρίτερα από τέσσερις ώρες τουλάχιστον από την αφαίρεση του καθετήρα. Η επόμενη δόση θα πρέπει να καθυστερείται μέχρι την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης.

Εάν ο ιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια επισκληρίδιας ή ραχιαίας αναισθησίας, απαιτείται αυστηρή επαγρύπνηση και συχνή παρακολούθηση για ανίχνευση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων νευρολογικής βλάβης, όπως οσφυαλγία, αισθητικές και κινητικές διαταραχές (αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων) και διαταραχές της λειτουργίας του εντέρου ή της ουροδόχου κύστεως. Το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται ώστε να αναγνωρίζει τέτοια σημεία και συμπτώματα. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες, να ενημερώνουν το νοσηλευτή ή τον ιατρό τους αμέσως εάν εμφανίσουν κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα.

Εάν υπάρχει υποψία για σημεία ή συμπτώματα επισκληρίδιων ή νωτιαίων αιματωμάτων, χρειάζεται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία όπως η αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν ερευνηθεί οι αλληλεπιδράσεις της bemiparin με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και οι πληροφορίες που δίδονται σε αυτήν την παράγραφο προέρχονται από στοιχεία για τις άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση της bemiparin με τα ακόλουθα φάρμακα:

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και άλλα αντιπηκτικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλα σαλικυλικά και ΜΣΑΦ, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη και άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τα αιμοπετάλια, συστηματικά γλυκοκορτικοειδή και δεξτράνη.

Όλα αυτά τα φάρμακα ενισχύουν τη φαρμακολογική δράση της bemiparin παρεμβαίνοντας στη δράση της στην πήξη και/ή στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί ο συνδυασμός, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κάτω από προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Φάρμακα που αυξάνουν τη συγκέντρωση του καλίου στον ορό θα πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα μόνο κάτω από ιδιαίτερα προσεκτική ιατρική παρακολούθηση.

Δεν μπορεί να αποκλεισθεί για τη bemiparin η πιθανότητα αλληλεπίδρασης της ηπαρίνης με την ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη (με αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητας).

**4.6. Κύηση και γαλουχία**

Κύηση: Μελέτες σε ζώα δεν έδωσαν ενδείξεις τερατογένεσης από τη χρήση της bemiparin (βλέπε παράγραφο 5.3). Για τη bemiparin, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία από τη χρήση της στην κύηση. Συνεπώς, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

Δεν είναι γνωστό εάν η bemiparin διαπερνά το φραγμό του πλακούντα.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για το εάν η bemiparin περνά στο μητρικό γάλα. Έτσι, πρέπει να συστήνεται στις μητέρες που θηλάζουν και πρέπει να λαμβάνουν το IVOR, να αποφεύγουν το θηλασμό.

**4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το IVOR δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι το αιμάτωμα και/ή η εκχύμωση στη θέση της ένεσης, που συμβαίνει στο 15% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν IVOR.

Η οστεοπόρωση έχει συνδεθεί με μακροχρόνια θεραπεία με ηπαρίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) με τη bemiparin είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και είναι η ακόλουθη:

|  |  |
| --- | --- |
| **Κατηγορία/Οργανικό σύστημα και συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*ΣυχνέςΌχι συχνέςΣπάνιες | Αιμορραγικές επιπλοκές (δέρμα, βλεννογόνοι, τραύματα, γαστρεντερικός σωλήνας, ουρογεννητικό σύστημα)Ήπια και παροδική θρομβοπενία (HIT τύπου Ι) (βλέπε παράγραφο 4.4)Σοβαρή θρομβοπενία (τύπου ΙΙ) (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*Όχι συχνέςΣπάνιες | Δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις (κνίδωση, κνησμός)Αναφυλακτικές αντιδράσεις (ναυτία, έμετος, πυρετός, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, οίδημα της γλωττίδας, υπόταση, κνίδωση, κνησμός) |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) | Υπερκαλιαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*Συχνές | Ήπια και παροδική αύξηση των τρανσαμινασών (ASAT, ALAT) και των επιπέδων της γάμμα-GT |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*Σπάνιες | Δερματική νέκρωση στη θέση της ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:*Πολύ συχνέςΣπάνιες | Εκχύμωση στη θέση της ένεσης.Αιμάτωμα και πόνος στη θέση της ένεσης.Επισκληρίδιο και νωτιαίο αιμάτωμα μετά από επισκληρίδιο ή ραχιαία αναισθησία και οσφυϊκή παρακέντηση. Τα αιματώματα αυτά προκαλούν νευρολογικές βλάβες ποικίλου βαθμού, όπως μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση (βλέπε παράγραφο 4.4) |

**4.9. Υπερδοσολογία**

Η αιμορραγία είναι το κύριο σύμπτωμα της υπερδοσολογίας. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία η bemiparin πρέπει να διακοπεί ανάλογα με τη σοβαρότητα της αιμορραγίας και τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Οι ελάσσονες αιμορραγίες σπάνια απαιτούν ειδική θεραπεία. Στην περίπτωση μειζόνων αιμορραγιών, μπορεί να απαιτείται χορήγηση θειϊκής πρωταμίνης.

Η εξουδετέρωση της bemiparin με θειϊκή πρωταμίνη έχει μελετηθεί σε *in vitro* και *in vivo* συστήματα, με στόχο την παρακολούθηση της μείωσης της anti-Xa δραστικότητας και τη δράση στο Μερικό Χρόνο Θρομβοπλαστίνης, Eνεργοποιημένο (APTT). Η θειϊκή πρωταμίνη εξουδετερώνει μερικώς την anti-Xa δραστικότητα για 2 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της σε δόση 1,4 mg θειϊκής πρωταμίνης για κάθε 100 IU anti-Xa που χορηγούνται.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικός παράγοντας, ομάδα ηπαρίνης, κωδικός ATC B01AΒ12.

H bemiparin sodium είναι μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που λαμβάνεται με αποπολυμερισμό της νατριούχου ηπαρίνης από χοίρειο εντερικό βλεννογόνο. Το μέσο μοριακό της βάρος (ΜΒ) είναι περίπου 3.600 daltons. Το ποσοστό των αλυσίδων με μοριακό βάρος μικρότερο των 2.000 daltons είναι λιγότερο από 35%. Το ποσοστό των αλυσίδων με μοριακό βάρος από 2.000 έως 6.000 daltons κυμαίνεται μεταξύ 50-75%. Το ποσοστό των αλυσίδων με μοριακό βάρος μεγαλύτερο των 6.000 daltons είναι λιγότερο από 15%.

Η anti-Xa δραστικότητα κυμαίνεται από 80 έως 120 anti-Xa IU ανά mg και η anti-IIa δραστικότητα κυμαίνεται από 5 έως 20 anti-IIa IU ανά mg, υπολογιζόμενη σε ξηρή ουσία. Το πηλίκον anti-Xa/anti-IIa είναι περίπου 8.

Σε μοντέλα πειραματόζωων, βρέθηκε ότι η bemiparin ασκεί αντιθρομβωτική δράση και μέτρια αιμορραγική δράση.

Στον άνθρωπο, έχει επιβεβαιωθεί ότι η bemiparin είναι δραστική ως αντιθρομβωτικό και, στις συνιστώμενες δόσεις, δεν παρατείνει σημαντικά τις συνολικές δοκιμασίες πήξης.

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της bemiparin καθορίσθηκαν με μέτρηση της anti-Xa δραστικότητας στο πλάσμα χρησιμοποιώντας την αμιδολυτική μέθοδο, που βασίζεται στο Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους της Π.Ο.Υ. (National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)).

Η απορρόφηση και απέκκριση ακολουθούν γραμμική κινητική 1ης τάξεως.

Απορρόφηση: Η bemiparin sodium απορροφάται γρήγορα μετά από υποδόρια χορήγηση και η βιοδιαθεσιμότητα της υπολογίζεται στο 96%. Η μέγιστη anti-Xa δράση στο πλάσμα εμφανίζεται 2 έως 3 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση προφυλακτικών δόσεων 2.500 και 3.500 IU bemiparin, επιτυγχάνοντας μέγιστη δραστικότητα της τάξεως του 0,34 ± (0,08) και 0,45 ± (0,07) IU anti-Xa/ml, αντίστοιχα. Δεν ανιχνεύθηκε anti-IΙa δραστικότητα σε αυτές τις δόσεις. H μέγιστη anti-Xa δράση στο πλάσμα εμφανίζεται 3 έως 4 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση θεραπευτικών δόσεων 5.000 IU, 7.500 IU, 10.000 IU και 12.500 IU bemiparin, επιτυγχάνοντας μέγιστη δραστικότητα της τάξεως του 0,54 ± (0,06), 1,22 ± (0,27), 1,42 ± (0,19) και 2,03 ± (0,25) IU anti-Xa/ml, αντίστοιχα. Anti-IIa δραστικότητα 0,01 IU/ml ανιχνεύθηκε σε δόσεις 7.500 IU, 10.000 IU και 12.500 IU.

Απέκκριση: Η bemiparin χορηγούμενη σε δόσεις από 2.500 IU έως 12.500 IU έχει χρόνο ημιζωής από 5 έως 6 ώρες περίπου, έτσι πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα.

Δεν υπάρχουν προς το παρόν στοιχεία διαθέσιμα σχετικά με τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, το μεταβολισμό και την απέκκριση της bemiparin στον άνθρωπο.

**5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο από τη bemiparin με βάση συμβατικές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, μελέτες τοξικότητας μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση, μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή.

Οι μελέτες τοξικότητας μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση με υποδόρια χορήγηση bemiparin έδειξαν διαφοροποιήσεις που ήταν κυρίως αναστρέψιμες, δοσοεξαρτώμενες αιμορραγικές βλάβες στη θέση της ένεσης. Αυτές θεωρείται ότι ήταν αποτέλεσμα υπερβολικής φαρμακολογικής δράσης.

Στις μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή που διενεργήθηκαν με bemiparin σε έγκυες αρουραίους και κουνέλια, μεταξύ της 6ης και 18ης ημέρας της εγκυμοσύνης, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι στα θήλεα άτομα στα οποία χορηγήθηκε bemiparin. Tα κύρια κλινικά σημεία που καταγράφηκαν ήταν υποδόρια αιματώματα που αποδόθηκαν σε φαρμακολογική δράση του υπό εξέταση προϊόντος. Κατά την εξέταση των εμβρύων δεν καταγράφηκε εμβρυοτοξική δράση ούτε εξωτερικές, σκελετικές και/ή σπλαχνικές αλλοιώσεις που να σχετίζονται με τη θεραπεία.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1. Κατάλογος εκδόχων**

 Water for injections.

**6.2. Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

**6.3. Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Το IVOR πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

 Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30ο C. Να μην καταψύχεται.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

0,2 ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα (από γυαλί Τύπου Ι) με μοχλό εμβόλου από ελαστικό (πολυπροπυλένιο), πώμα εμβόλου από ελαστικό (βουτυλοχλωρίδιο) και βελόνα (από ανοξείδωτο χάλυβα). Συσκευασίες των 2, 10, 30 και 100 συρίγγων.

Σε μερικές συσκευασίες, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να συνδέεται με σύστημα συσκευής ασφαλείας.

Για τις σύριγγες με σύστημα συσκευής ασφαλείας η βελόνα πρέπει να κατευθύνεται μακριά από το χρήστη και οποιοδήποτε άλλον είναι παρών. Η συσκευή ασφαλείας ενεργοποιείται πιέζοντας σταθερά στο μοχλό εμβόλου. Η προστατευτική θήκη θα καλύψει αυτόματα τη βελόνα και θα ακουστεί ένα κλικ που επιβεβαιώνει την ενεργοποίηση της συσκευής.

Αμέσως, η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί στον πλησιέστερο κάδο απορριμάτων (με τη βελόνα μέσα). Το καπάκι του περιέκτη πρέπει να κλειστεί καλά και ο περιέκτης να τοποθετηθεί σε μέρος που δεν φθάνουν τα παιδιά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Περιέκτης μιας δόσης. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα. Μην το χρησιμοποιείτε στην περίπτωση που η προστατευτική συσκευασία έχει ανοιχθεί ή καταστραφεί. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διαυγή άχρωμα ή ελαφρώς κιτρινωπά διαλύματα, ελεύθερα ορατών σωματιδίων.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

 **Δικαιούχος Σήματος:** Laboratorios Farmaceuticos ROVI S.A. - Ισπανία

**Υπεύθυνος αδείας κυκλοφορίας:** ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. – Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

64146/19-9-2012

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

1-10-2002 / 19-9-2012

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**