

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IVORMAX 25.000 IU anti-Xa/ml ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένες σύριγγες

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Bemiparin sodium: 25.000 IU (anti-Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμου διαλύματος.

Ισοδύναμη με: 5.000 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα

7.500 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,3 ml προγεμισμένη σύριγγα

10.000 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,4 ml προγεμισμένη σύριγγα

\* Η δραστηριότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστηριότητας (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.

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

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία εγκατεστημένης εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

**ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ:** Οι διάφορες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους είναι διαφορετικές και δεν είναι απαραίτητα ισοδύναμες. Συνεπώς είναι σημαντική η συμμόρφωση με το δοσολογικό σχήμα και τον ειδικό τρόπο χρήσης που ορίζεται για το καθένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Ενήλικες:

##### *Θεραπεία της εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας*

Το IVORMAX 25.000 IU πρέπει να χορηγείται υποδόρια στη δόση των 115 IU anti-Xa/kg σωματικού βάρους, μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 7<sup>23</sup>/<sub>92</sub> ημέρες. Το καθημερινό δοσολογικό σχήμα γενικά αντιστοιχεί - ανάλογα με το εύρος του σωματικού βάρους - στις ακόλουθες δοσολογίες και συγκεντρώσεις του προϊόντος στις προγεμισμένες σύριγγες: < 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). Σε ασθενείς με βάρος σώματος μεγαλύτερο από 100 kg, η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σχήμα των 115 IU anti-Xa/kg/ημέρα, όπου η περιεκτικότητα σε anti-Xa είναι 25.000 IU/ml.

Εκτός και εάν αντενδείκνυται, η θεραπεία με αντιπηκτικά από το στόμα πρέπει να ξεκινά 3-5 ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση του IVORMAX 25.000 IU, σε τέτοια δόση που η International Normalized Ratio (INR) τιμή να διατηρείται 2-3 φορές πάνω από την τιμή-μάρτυρα. Η χορήγηση της bemiparin μπορεί να σταματήσει μόλις επιτευχθεί η εν λόγω INR τιμή. Η θεραπεία με αντιπηκτικά από το στόμα πρέπει να συνεχισθεί για 3 μήνες τουλάχιστον.

Παιδιά: Το **IVORMAX** 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 **IVORMAX** χορηγείται υποδόρια, η ένεση θα πρέπει να γίνεται στον υποδόριο ιστό της προσθιοπλάγιας ή οπισθοπλάγιας κοιλιακής χώρας, εναλλάξ στο αριστερό και δεξιό μέρος. Η βελόνα θα πρέπει να εισάγεται πλήρως, 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 καθόλη 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 (HIT) (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, εγκεφαλικό ανεύρυσμα ή νεοπλασία του εγκεφάλου).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη για θεραπεία και όχι προφυλακτικά, αντενδείκνυται η τοπική αναισθησία κατά τη διάρκεια κάποιων συγκεκριμένων χειρουργικών επεμβάσεων.

#### **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 (σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να ελέγχονται τακτικά τα επίπεδα του παράγοντα anti-Xa), 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 εάν η θεραπεία παρατείνεται πέρα των 7 ημερών.

Περιστασιακά έχει παρατηρηθεί μια ήπια παροδική θρομβοπενία (HIT τύπου I) κατά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη όπου ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι από 100.000/mm<sup>3</sup> έως 150.000/mm<sup>3</sup> λόγω παροδικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.8). Κατά κανόνα, δεν παρατηρούνται επιπλοκές, έτσι η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί.

Σπάνια έχει παρατηρηθεί σοβαρή θρομβοπενία (HIT τύπου II) με αριθμό αιμοπεταλίων σαφώς μικρότερο από 100.000/mm<sup>3</sup> προκαλούμενη από αντισώματα (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτή η δράση εμφανίζεται συνήθως μεταξύ της 5ης και 21ης ημέρας μετά την έναρξη της θεραπείας, αν και 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, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά μια εναλλακτική θεραπεία 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 ερυθρηματώδεις φλύκταινες με τη bemiparin (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 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 IVORMAX, να αποφεύγουν το θηλασμό.

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

Το IVORMAX 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 IVORMAX.

Η οστεοπόρωση έχει συνδεθεί με μακροχρόνια θεραπεία με ηπαρίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  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: Συχνές	Αιμορραγικές επιπλοκές (δέρμα, βλεννογόνοι, τραύματα, γαστρεντερικός σωλήνας, ουρογεννητικό σύστημα)

Όχι συχνές	Ήπια και παροδική θρομβοπενία (HIT τύπου I) (βλέπε παράγραφο 4.4)
Σπάνιες	Σοβαρή θρομβοπενία (τύπου II) (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i> Όχι συχνές	Δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις (κνίδωση, κνησμός)
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις (ναυτία, έμετος, πυρετός, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, οίδημα της γλωττίδας, υπόταση, κνίδωση, κνησμός)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i> Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)	Υπερκαλιαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i> Συχνές	Ήπια και παροδική αύξηση των τρανσαμινασών (ASAT, ALAT) και των επιπέδων της γάμμα-GT
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i> Σπάνιες	Δερματική νέκρωση στη θέση της ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i> Πολύ συχνές	Εκχύμωση στη θέση της ένεσης. Αιμάτωμα και πόνος στη θέση της ένεσης.
Σπάνιες	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 μείζονων 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 δραστηριότητας και τη δράση στο Μερικό Χρόνο Θρομβοπλαστίνης, Ενεργοποιημένο (APTT). Η θειϊκή πρωταμίνη εξουδετερώνει μερικώς την anti-Xa δραστηριότητα 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 B01AB12.

Η bemiparin sodium είναι μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που λαμβάνεται με αποπολυμερισμό της νατριούχου ηπαρίνης από χοίρειο εντερικό βλεννογόνο. Το μέσο μοριακό της βάρος (MB) 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 δραστηριότητα κυμαίνεται από 80 έως 120 anti-Xa IU ανά mg και η anti-IIa δραστηριότητα 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 καθορίστηκαν με μέτρηση της anti-Xa δραστηριότητας 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 βιοδιαθεσιμότητά 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 δραστηριότητα της τάξεως του  $0,34 \pm (0,08)$  και  $0,45 \pm (0,07)$  IU anti-Xa/ml, αντίστοιχα. Δεν ανιχνεύθηκε anti-IIa δραστηριότητα σε αυτές τις δόσεις. Η 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 δραστηριότητα της τάξεως του  $0,54 \pm (0,06)$ ,  $1,22 \pm (0,27)$ ,  $1,42 \pm (0,19)$  και  $2,03 \pm (0,25)$  IU anti-Xa/ml, αντίστοιχα. Anti-IIa δραστηριότητα 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 αποκάλυψαν 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 σε ζώα μετά από υποδόρια χορήγηση bemiparin αποκάλυψαν αλλοιώσεις που ήταν κυρίως αναστρέψιμες, δοσο-εξαρτώμενες αιμορραγικές βλάβες στη θέση της ένεσης. Οι αλλοιώσεις αυτές θεωρήθηκαν ότι είναι αποτέλεσμα της εκτεταμένης φαρμακολογικής δράσης.

Στις μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή που διενεργήθηκαν με bemiparin σε έγκυες αρουραίους και κουνέλια, μεταξύ της 6<sup>ης</sup> και 18<sup>ης</sup> ημέρας της εγκυμοσύνης, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι στα θήλα άτομα στα οποία χορηγήθηκε bemiparin. Τα 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**

Ύδωρ για ενέσιμα.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Το IVORMAX δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα ενέσιμα και/ή για έγχυση προϊόντα.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

24 μήνες.

Το IVORMAX πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

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

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C. Να μην καταψύχεται.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

0,2 ml, 0,3 ml και 0,4 ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί Τύπου I) με μοχλό εμβόλου από ελαστικό (πολυπροπυλένιο), πώμα εμβόλου από ελαστικό (βουτυλοχλωρίδιο) και βελόνα (από ανοξείδωτο χάλυβα). Συσκευασίες των 2, 10, 30 και 100 συριγγών.

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. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**Υπεύθυνος Άδειας Κυκλοφορίας: BIANEΞ A.E.** – Οδός Τατοΐου 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

82832/13-12-10

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

14-1-2005

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**