

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ivor 2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bemiparina sodica 2500 UI (anti-fattore Xa\*) per siringa preriempita da 0,2 ml (equivalenti a 12.500 UI (anti-fattore Xa\*) per millilitro di soluzione iniettabile)

\* La potenza è espressa in Unità Internazionali di attività anti-fattore Xa (UI) del 1° Standard di Riferimento Internazionale per Eparine a Basso Peso Molecolare.

Per la lista completa degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringhe preriempite.  
(Soluzione chiara, incolore o leggermente giallognola, priva di particelle visibili)

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale.

Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**ATTENZIONE:** Le diverse eparine a basso peso molecolare non sono necessariamente equivalenti. E' quindi necessario attenersi al regime di dosaggio e modo d'uso specifico per questo medicinale.

#### Posologia

##### Adulti

#### *Chirurgia generale a rischio moderato di tromboembolia venosa*

Il giorno dell'operazione verranno somministrate 2.500 UI anti-Xa per via sottocutanea (s.c.) 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento. Nei giorni successivi saranno somministrate 2.500 UI anti-Xa s.c. ogni 24 ore.

La terapia profilattica deve essere effettuata secondo il giudizio del medico durante il periodo di rischio o fino a quando il paziente ritorna alla mobilità.

Come regola generale si considera necessario mantenere il trattamento profilattico per almeno 7-10 giorni dopo la procedura chirurgica e fino a quando il rischio di malattia tromboembolica si è ridotto.

#### *Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi*

Per i pazienti sottoposti a sedute di emodialisi ripetute della durata di non più di 4 ore e senza rischio di sanguinamento, la prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi si ottiene iniettando una sola dose sotto forma di bolo nella linea arteriosa del circuito all'inizio della seduta dialitica. Per i pazienti di peso inferiore ai 60 kg la dose sarà di 2.500 UI, mentre per i pazienti di peso superiore ai 60 kg la dose sarà di 3.500 UI.

#### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di Ivor nei bambini non sono state stabilite a causa della mancanza di dati.

#### Anziani

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio; se la funzione renale è compromessa vedere i paragrafi: 4.2, 4.4 e 5.2.

#### Compromissione renale:

(Vedere paragrafo 4.4 e 5.2)

- Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min): i limitati dati disponibili suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio (vedere il paragrafo 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio. E' da tenere in considerazione la misurazione del picco dei livelli anti-Xa dopo circa 4 ore dalla somministrazione nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

#### Compromissione epatica

Non vi sono dati sufficienti a raccomandare un aggiustamento del dosaggio di bemiparina in questo gruppo di pazienti.

#### Modo di somministrazione.

##### *Tecnica dell'iniezione sottocutanea*

Le siringhe preriempite sono pronte all'uso immediato e non va espulsa l'aria prima dell'iniezione sottocutanea. L'iniezione sottocutanea di Ivor deve essere fatta nel tessuto sottocutaneo della cintura addominale anterolaterale o posterolaterale, alternando una iniezione a destra e una a sinistra. L'ago deve essere introdotto per intero e perpendicolarmente (non tangenzialmente) nello spessore di una piega della pelle realizzata tra il pollice e l'indice. La piega va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Non strofinare la cute dopo l'iniezione.

In alcune confezioni la siringa preriempita può essere abbinata ad un dispositivo di sicurezza.

Per le siringhe dotate di dispositivo di sicurezza l'ago deve essere orientato lontano dall'utilizzatore e da chiunque altro sia presente. Il dispositivo di sicurezza si attiva premendo saldamente sul pistone della siringa. La custodia di protezione coprirà automaticamente l'ago e produrrà un udibile click che confermerà l'attivazione del dispositivo.

Immediatamente dopo l'utilizzo, la siringa deve essere eliminata gettandola nel più vicino cestino oggetti taglienti (con l'ago inserito).

Il coperchio del contenitore deve essere chiuso saldamente e il contenitore posizionato fuori dalla portata dei bambini.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità all'eparina o ai suoi derivati, incluse altre eparine a basso peso molecolare, o ad altre sostanze di origine suina.

Pregressa trombocitopenia indotta da eparina (HIT) immunomediata, sia sospetta che confermata (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia attiva o aumento del rischio di sanguinamento dovuto a disturbi della emostasi.

Grave compromissione della funzionalità epatica e pancreatica.

Lesioni ed interventi chirurgici sul sistema nervoso centrale, apparato oculare e uditivo negli ultimi due mesi.

Coagulazione Intravascolare Disseminata (DIC) attribuibile a trombocitopenia indotta da eparina.

Endocardite batterica acuta ed endocardite lenta.

Qualsiasi lesione organica ad alto rischio di sanguinamento (per es.: ulcera peptica attiva, ictus emorragico, aneurisma cerebrale o neoplasie cerebrali).

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non somministrare per via intramuscolare.

A causa del rischio di ematomi durante la somministrazione di bemiparina, deve essere evitata l'iniezione intramuscolare di altri agenti.

Quando sono utilizzate dosi quotidiane di bemiparina 2.500 UI in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min) non sembra necessario alcun aggiustamento del dosaggio, sebbene si debba usare cautela in considerazione dei limitati dati disponibili. Tuttavia, si deve tenere conto del fatto che la cinetica della

bemiparina può essere alterata in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min). (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Un monitoraggio regolare è raccomandato in questa popolazione

Somministrare con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica, da ipertensione arteriosa non controllata, da storia di ulcera gastroduodenale, trombocitopenia, nefrolitiasi e/o urolitiasi, malattia vascolare della retina o coroidea, o qualsiasi altra lesione organica con aumento del rischio di complicanze emorragiche, o in pazienti sottoposti ad anestesia epidurale o spinale e/o a puntura lombare.

Come tutte le eparine a basso peso molecolare, la bemiparina può sopprimere la secrezione surrenale dell'aldosterone inducendo iperpotassemia, soprattutto in pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica pre-esistente, un elevato livello plasmatico di potassio, o in trattamento con farmaci risparmiatori di potassio. Il rischio di iperpotassemia sembra aumentare con l'aumentare della durata della terapia, ma di solito è reversibile (vedere paragrafo 4.8). E' necessario misurare gli elettroliti sierici nei pazienti a rischio prima di iniziare la terapia con bemiparina e successivamente monitorarli ad intervalli regolari, soprattutto se il trattamento si prolunga oltre i 7 giorni.

Occasionalmente si è osservata una leggera trombocitopenia transitoria (tipo I) all'inizio della terapia con eparina, con una conta piastrinica tra 100.000/mm<sup>3</sup> e 150.000/mm<sup>3</sup> dovuta a temporanea attivazione piastrinica (vedere paragrafo 4.8). Di regola non si verificano complicazioni, quindi il trattamento può continuare.

In rari casi si è osservata una grave trombocitopenia anticorpo-mediata (tipo II) con conta piastrinica inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.8). Tale effetto generalmente avviene tra i 5 ed i 21 giorni dopo l'inizio del trattamento; in pazienti con pregressa trombocitopenia da eparina può manifestarsi anche prima.

Si raccomanda una conta piastrinica prima di iniziare la terapia con bemiparina, il primo giorno di terapia, poi ogni 3-4 giorni, e infine al termine della terapia con bemiparina. In pratica, il trattamento va interrotto immediatamente ed iniziata una terapia alternativa in caso di conta piastrinica significativamente ridotta (del 30-50% del valore iniziale) associata a risultati positivi o incerti del test per anticorpi antiplastrine *in vitro* in presenza di bemiparina o altre eparine a basso peso molecolare e/o eparine.

Come con altre eparine, sono stati riportati con bemiparina casi di necrosi cutanea talvolta preceduta da porpora o pustole eritematose dolorose (vedere paragrafo 4.8). In questi casi il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

In pazienti sottoposti ad anestesia epidurale o spinale o puntura lombare, l'uso profilattico di eparina può essere associato molto raramente ad ematomi spinali o epidurali, che hanno portato a paralisi a lungo termine o permanente (vedere paragrafo 4.8). Il rischio è maggiore con l'uso di cateteri epidurali o spinali per l'anestesia o con l'uso concomitante di medicinali che agiscono sull'emostasi, come gli antinfiammatori

non steroidei (FANS), gli antiaggreganti piastrinici o gli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5) e da puntura traumatica o ripetuta.

Per la scelta dell'intervallo tra l'ultima somministrazione di eparina in dosi profilattiche e l'inserimento o la rimozione del catetere epidurale o spinale, si deve tenere conto sia delle caratteristiche del prodotto che del profilo del paziente. La successiva dose di bemparina va somministrata non prima di quattro ore dopo la rimozione del catetere. La dose successiva deve essere somministrata dopo il completamento della procedura chirurgica.

Se il medico decide di somministrare un trattamento anticoagulante nel contesto di una anestesia epidurale o spinale, deve essere estremamente vigile ed effettuare monitoraggi frequenti per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici quali dolore alla schiena, deficit motori e sensori (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori), disfunzioni dell'intestino e/o della vescica. Gli infermieri devono saper riconoscere tali segni e sintomi. I pazienti devono informare immediatamente il personale medico o paramedico nel caso abbiano uno qualsiasi di questi sintomi.

Se si sospetta un segno o sintomo di ematoma spinale o epidurale, la diagnosi deve essere immediata come pure l'inizio del trattamento inclusa la decompressione del midollo spinale.

#### 4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le interazioni della bemparina con altri medicinali non sono state studiate e le informazioni riportate in questo paragrafo sono state ottenute con altre eparine a basso peso molecolare.

Si sconsiglia la concomitante somministrazione di bemparina con i seguenti medicinali:

Antagonisti della vitamina K e altri anticoagulanti, acido acetilsalicilico ed altri salicilati e FANS, ticlopidina, clopidogrel e altri antiaggreganti piastrinici, glucocorticoidi sistemici e destrano. Tutti questi medicinali aumentano l'effetto farmacologico della bemparina interferendo col suo effetto sulla coagulazione e/o sulla funzione piastrinica ed aumentando il rischio di emorragia.

Se non si può evitare l'associazione, essa va eseguita sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio.

I medicinali che aumentano la concentrazione sierica di potassio devono essere co-somministrati solo sotto un'attenta supervisione medica.

L'interazione tra eparina e nitroglicerina per via endovenosa (che può ridurne l'efficacia) non può essere esclusa neanche per la bemparina.

#### 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Studi su animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni con l'uso di bemiparina (vedere paragrafo 5.3). I dati clinici sull'esposizione alla bemiparina durante la gravidanza sono limitati. Comunque si deve avere cautela nel prescriberla alle donne in gravidanza.

Non è noto se la bemiparina attraversi o no la barriera placentare.

##### Allattamento

Non sono disponibili informazioni sufficienti in merito all'eventuale passaggio della bemiparina nel latte materno. Quindi, se per una donna che allatta è necessario prendere Ivor, le si deve consigliare di evitare l'allattamento al seno.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La bemiparina non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

La reazione avversa più comunemente riportata è un ematoma e/o ecchimosi al sito di iniezione, con un'incidenza del 15% dei pazienti che ricevono Ivor.

Il trattamento a lungo termine con eparina è stato associato ad osteoporosi.

Gli effetti indesiderati sono elencati per classe d'organo e frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non noto (non valutabile in base ai dati disponibili):

La frequenza di reazioni avverse alla bemiparina è simile a quella riportata per altre eparine a basso peso molecolare, come segue:

<b>Sistema classe organo e frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Comune	Complicazioni emorragiche (cute, membrane mucose, ferite, tratto gastrointestinale, tratto urogenitale), che possono causare anemia emorragica.
Non comune	Trombocitopenia lieve e transitoria (tipo I) (vedere paragrafo 4.4)
Raro	Trombocitopenia grave (tipo II) (vedere paragrafo 4.4).
Non comune	Reazioni allergiche cutanee (orticaria e prurito).
Raro	Reazioni anafilattiche (nausea, vomito, febbre, dispnea, broncospasmo, edema della glottide, ipotensione, orticaria, prurito).
Non noto (non stimabile dai dati disponibili)	Iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4).
Comune	Aumenti lievi e transitori delle transaminasi (AST, ALT) e dei livelli di $\gamma$ -GT.
Raro	Necrosi cutanea nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4)
Molto comune	Ecchimosi al sito di iniezione. Ematoma e dolore al sito di iniezione.
Raro	Ematoma epidurale e spinale conseguente ad anestesia epidurale o spinale e puntura lombare. Questi ematomi hanno causato danni neurologici di vario grado, inclusa una paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 **Sovradosaggio**

Il principale sintomo del sovradosaggio è l'emorragia. In caso di sanguinamento la bemparina deve essere sospesa in base alla gravità dell'emorragia e al rischio di trombosi.

Le emorragie minori richiedono di rado un trattamento specifico. In caso di emorragie più importanti può essere necessario somministrare protamina solfato.

La neutralizzazione della bemiparina con protamina solfato è stata studiata sia *in vitro* che *in vivo* al fine di controllare la riduzione dell'attività anti-Xa e l'effetto sul Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata (APTT). La protamina solfato esercita una parziale riduzione dell'attività anti-Xa per 2 ore dopo la sua somministrazione endovenosa, alla dose di 1.4 mg di protamina solfato ogni 100 UI di anti-Xa somministrata.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria-farmacoterapeutica: agente antitrombotico, gruppo delle eparine. Codice ATC B01AB12.

La bemiparina sodica è un'eparina a basso peso molecolare ottenuta per depolimerizzazione dell'eparina sodica dalla mucosa intestinale suina. Il suo peso molecolare medio è di circa 3.600 dalton. La percentuale di catene con peso molecolare inferiore a 2.000 dalton è <35%. La percentuale di catene con peso molecolare tra 2.000 e 6.000 dalton va dal 50% al 75%. La percentuale di catene con peso molecolare superiore a 6.000 dalton è <15%.

L'attività anti-Xa è compresa tra 80 e 120 UI anti-Xa per mg, e l'attività anti-IIa varia da 5 a 20 UI anti-IIa per mg, calcolati sul peso secco. Il rapporto anti-Xa/anti-IIa è circa 8.

In modelli sperimentali animali la bemiparina ha mostrato attività antitrombotica ed un effetto emorragico moderato.

Nell'uomo, la bemiparina si è confermata efficace come antitrombotico e, alle dosi raccomandate, non prolunga significativamente i test di coagulazione globali.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche della bemiparina sono state stabilite mediante misurazione dell'attività anti-Xa nel plasma con il metodo amidolitico, che si basa sul Primo Standard internazionale di Riferimento di Eparina a basso peso molecolare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (NIBSC).

I processi di assorbimento ed eliminazione seguono una cinetica lineare di primo ordine.

#### Assorbimento



La bemiparina sodica viene rapidamente assorbita in seguito ad iniezione sottocutanea; la sua biodisponibilità è stimata intorno al 96%. Il massimo effetto plasmatico anti-Xa a dosi profilattiche rispettivamente di 2.500 e 3.500 UI si verifica tra 2 e 3 ore dopo l'iniezione sottocutanea di bemiparina, con attività di picco tra  $0,34 \pm 0,08$  UI anti-Xa/ml e  $0,45 \pm 0,07$  UI anti-Xa/ml. Non è stata trovata attività anti-IIa a questi livelli di dose. Il massimo effetto plasmatico anti-Xa dopo dosi di trattamento rispettivamente di 5.000, 7.500, 10.000 e 12.500 UI, avviene tra 3 e 4 ore dopo iniezione sottocutanea di bemiparina, con attività di picco tra  $0,54 \pm (0,06)$ ,  $1,22 \pm (0,27)$ ,  $1,42 \pm (0,19)$  e  $2,03 \pm (0,25)$  UI anti-Xa/ml. Un'attività anti-IIa di 0,01 UI/ml è stata trovata alle dosi di 7.500 UI, 10.000 UI e 12.500 UI.

#### Eliminazione

La bemiparina somministrata a dosi comprese tra 2.500 e 12.500 UI ha un'emivita di circa 5-6 ore e quindi va somministrata una volta al giorno.

Non sono disponibili dati riguardo al legame con le proteine plasmatiche, alla biotrasformazione e all'escrezione della bemiparina nell'uomo.

#### Anziani

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di uno studio clinico nel volontario sano giovane ed anziano (>65 anni) dimostrano che non ci sono differenze significative nel profilo cinetico della bemiparina tra giovane ed anziano quando la funzione renale è normale.

#### Compromissione renale

(vedere paragrafo: 4.2 e 4.4). I risultati dell'analisi di farmacocinetica di uno studio clinico condotto nel soggetto giovane, anziano e in soggetti con vari gradi di compromissione renale (clearance della creatinina <80 ml/min), dopo la somministrazione di multiple dosi profilattiche (3.500 UI/24 h) e di una dose singola terapeutica (115 UI/kg) di bemiparina, hanno dimostrato una correlazione tra la clearance della creatinina e la maggior parte dei parametri farmacocinetici dell'attività anti-Xa. In aggiunta, è stato dimostrato che l'esposizione a bemiparina (basata sull'AUC dell'attività anti-Xa) era significativamente più alta nel gruppo dei volontari con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) rispetto al resto dei gruppi di volontari.

In aggiunta, sono state condotte delle simulazioni di farmacocinetica per valutare il profilo di bemiparina dopo la somministrazione di 10 dosi consecutive giornaliere. L'attività media massima anti-Xa ( $A_{max}$ ) simulata dopo 10 dosi profilattiche (3.500 UI/24 ore) è risultata in tutti i gruppi compresa tra 0,35 e 0,60 UI anti-Xa/ml; tuttavia nel gruppo con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) un soggetto ha mostrato un valore di  $A_{max} = 0,81$  UI anti Xa/ml dopo la decima dose. Simulando una riduzione del dosaggio fino a 2.500 UI/24 h, il modello ha previsto valori di  $A_{max}$  più bassi di 0,60 UI anti Xa/ml (valore medio di  $A_{max} = 0,42$  UI anti-Xa/ml) per tutti i volontari del gruppo con insufficienza renale grave. In aggiunta, la media prevista di  $A_{max}$  dopo 10 dosi terapeutiche (115 UI/kg/24 h) era compresa tra 0,89 e 1,22 UI anti-Xa/ml in tutti i gruppi; un volontario del gruppo con insufficienza renale grave ha mostrato un valore di  $A_{max} = 2,09$  UI anti-Xa/ml dopo l'ultima

somministrazione. Quando è stato simulato l'aggiustamento del dosaggio al 75% della dose terapeutica (86,25 UI/kg/24 h) è stata prevista una Amax di 1,60 UI anti-Xa/ml per il soggetto volontario sopradescritto e, allo stesso tempo, la media Amax (0,91 UI anti-Xa/ml) del gruppo con insufficienza renale grave, rimaneva entro il range osservato per il resto dei gruppi senza alcun aggiustamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e di tossicità della riproduzione.

Gli studi di tossicità acuta e a dosi ripetute dopo somministrazione sottocutanea di bemiparina in animali da laboratorio hanno rivelato alterazioni che consistevano sostanzialmente in lesioni emorragiche, reversibili e dose-dipendenti, nel sito di iniezione. Tali lesioni si possono considerare legate ad eccessiva attività farmacologica.

Negli studi sulla tossicità riproduttiva eseguiti con bemiparina su ratti e conigli tra il 6° e il 18° giorno di gravidanza, non si è osservata mortalità tra le femmine trattate con bemiparina. I principali segni clinici osservati consistevano in ematomi sottocutanei attribuibili ad un effetto farmacologico del tipo di test. Inoltre non sono stati osservati effetti tossici embrionali correlati al trattamento, né alterazioni esterne, scheletriche o viscerali all'esame dei feti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il prodotto non deve essere miscelato ad altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Ivor deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0.2 ml di soluzione in siringhe pre-riempite (di vetro Tipo-I) con stantuffo in gomma (polipropilene), tappo dello stantuffo in gomma (clorobutile) e ago da iniezione (acciaio inossidabile). Confezioni da 2, 6, 10, 30 e 100 siringhe.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Contenitore per dose singola. Scartare il prodotto rimasto inutilizzato. Non somministrare se il confezionamento protettivo è aperto o danneggiato. La soluzione va usata solo se si presenta chiara, incolore o leggermente giallognola e priva di particelle visibili. Attenersi alla normativa locale per disfarsi del prodotto e del materiale di scarto.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ROVI Pharma Industrial Services, S.A. - Via Complutense, 140 - 28805 Alcalá de Henares (Madrid-Spagna)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 2 siringhe monouso - AIC n 035577016

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 6 siringhe monouso - AIC n. 035577319

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 10 siringhe monouso - AIC n. 035577028

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 30 siringhe monouso - AIC n. 035577030

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 100 siringhe monouso - AIC n. 035577042

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 2 siringhe con dispositivo di sicurezza - AIC n 035577218

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 6 siringhe con dispositivo di sicurezza - AIC n 035577220

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 10 siringhe con dispositivo di sicurezza, AIC n. 035577232

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 30 siringhe con dispositivo di sicurezza - AIC n. 035577244

Ivor "2.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 100 siringhe con dispositivo di sicurezza - AIC n. 035577257

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Autorizzazione: Maggio 2004

Rinnovo: Maggio 2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ivor 3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bemiparina sodica: 3.500 UI (anti-Fattore Xa\*) per siringa preriempita da 0,2 ml  
(equivalenti a 17500 UI (anti-Fattore Xa\*) per millilitro di soluzione iniettabile)

\*La potenza è espressa in Unità Internazionali di attività anti-fattore Xa (UI) del 1° Standard di Riferimento Internazionale per Eparine a Basso Peso Molecolare.

Per la lista completa degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringhe preriempite.  
(Soluzione chiara, incolore o leggermente giallognola, priva di particelle visibili)

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica.

Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**ATTENZIONE:** Le diverse eparine a basso peso molecolare non sono necessariamente equivalenti. E' quindi necessario attenersi al regime di dosaggio e modo d'uso specifici per questo medicinale.

Posologia

Adulti:

*Chirurgia ortopedica ad alto rischio di tromboembolia venosa*

Il giorno dell'operazione verranno somministrate 3.500 UI anti-Xa per via sottocutanea 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento. Nei giorni successivi saranno somministrate 3.500 UI anti-Xa s.c. ogni 24 ore.

La terapia profilattica deve essere effettuata secondo il giudizio del medico durante il periodo di rischio fino a quando il paziente ritorna alla mobilità. Come regola generale, si considera necessario continuare il trattamento profilattico per almeno 7-10

giorni dopo la procedura chirurgica e fino a quando il rischio di malattia tromboembolica si sia ridotto.

*Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi*

Per i pazienti sottoposti a sedute di emodialisi ripetute della durata di non più di 4 ore e senza rischio di sanguinamento, la prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi si ottiene iniettando una sola dose sotto forma di bolo nella linea arteriosa del circuito all'inizio della seduta dialitica. Per i pazienti di peso inferiore ai 60 kg la dose sarà di 2.500 UI, mentre per i pazienti di peso superiore ai 60 kg la dose sarà di 3.500 UI.

**Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di Ivor nei bambini non sono state stabilite, a causa della mancanza di dati.

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio; se la funzione renale è compromessa vedere i paragrafi: 4.2, 4.4 e 5.2.

Compromissione renale:

(Vedere paragrafo 4.4 e 5.2)

*Prevenzione delle tromboembolie nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica*

- 
- Nell'insufficienza lieve o moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min): non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Tuttavia, si raccomanda un attento monitoraggio.
- L'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) può interferire con la farmacocinetica di bemparina. In questi pazienti, i medici dovrebbero valutare i rischi individuali di sanguinamento o di trombosi. In alcuni casi può essere necessario aggiustare il dosaggio. In base ai dati limitati di farmacocinetica (vedi sezione 5.2), si può raccomandare una riduzione del dosaggio fino a 2.500 UI anti-Xa s.c. una volta al giorno. Si raccomanda un attento monitoraggio. E' da tenere in considerazione la misurazione del picco dei livelli anti-Xa dopo circa 4 ore dalla somministrazione.

Compromissione epatica

Non vi sono dati sufficienti a raccomandare un aggiustamento del dosaggio di bemparina in questo gruppo di pazienti.

Modo di somministrazione.

*Tecnica dell'iniezione sottocutanea:*

Le siringhe preriempite sono pronte all'uso immediato e non va espulsa l'aria prima dell'iniezione sottocutanea. L'iniezione sottocutanea di Ivor deve essere fatta nel tessuto sottocutaneo della cintura addominale anterolaterale o posterolaterale, alternando una iniezione a destra e una a sinistra. L'ago deve essere introdotto per

intero e perpendicolarmente (non tangenzialmente) nello spessore di una piega della pelle realizzata tra il pollice e l'indice. La piega va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Non strofinare la cute dopo l'iniezione.

In alcune confezioni la siringa preriempita può essere abbinata ad un dispositivo di sicurezza.

Per le siringhe dotate di dispositivo di sicurezza l'ago deve essere orientato lontano dall'utilizzatore e da chiunque altro sia presente. Il dispositivo di sicurezza si attiva premendo saldamente sul pistone della siringa. La custodia di protezione coprirà automaticamente l'ago e produrrà un udibile click che confermerà l'attivazione del dispositivo.

Immediatamente dopo l'utilizzo, la siringa deve essere eliminata, gettandola nel più vicino cestino oggetti taglienti (con l'ago inserito).

Il coperchio del contenitore deve essere chiuso saldamente e il contenitore posizionato fuori dalla portata dei bambini.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità all'eparina o ai suoi derivati, incluse altre eparine a basso peso molecolare, o ad altre sostanze di origine suina.

Pregressa trombocitopenia indotta da eparina (HIT) immunomediata, sia sospetta che confermata (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia attiva o aumento del rischio di sanguinamento dovuto a disturbi della emostasi.

Grave compromissione della funzionalità epatica e pancreatica.

Lesioni ed interventi chirurgici sul sistema nervoso centrale, apparato oculare e uditivo entro gli ultimi due mesi.

Coagulazione Intravascolare Disseminata (DIC) attribuibile a trombocitopenia indotta da eparina.

Endocardite batterica acuta ed endocardite lenta.

Qualsiasi lesione organica ad alto rischio di sanguinamento (per es.: ulcera peptica attiva, ictus emorragico, aneurisma cerebrale o neoplasie cerebrali).

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non somministrare per via intramuscolare.

A causa del rischio di ematomi durante la somministrazione di bemiparina, deve essere evitata l'iniezione intramuscolare di altri agenti.

La cinetica della bemiparina può essere alterata in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min). Un monitoraggio regolare è raccomandato in questa popolazione. Un'attenta valutazione dei rischi individuali di sanguinamento o di trombosi in questi pazienti deve essere effettuata prima di iniziare il trattamento. Nell'insufficienza renale lieve o moderata, (clearance della creatinina 30 - 80 ml/min) nessun aggiustamento posologico sembra necessario, sebbene debba essere posta attenzione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Deve essere esercitata cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica, da ipertensione arteriosa non controllata, da storia di ulcera gastroduodenale, trombocitopenia, nefrolitiasi e/o urolitiasi, da malattia vascolare della retina o corioidea, o qualsiasi altra lesione organica con aumento del rischio di complicanze emorragiche, o in pazienti sottoposti ad anestesia epidurale o spinale e/o a puntura lombare.

Come tutte le eparine a basso peso molecolare, la bemiparina può sopprimere la secrezione surrenale dell'aldosterone inducendo iperpotassemia, soprattutto in pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica pre-esistente, elevati livelli plasmatici di potassio o in trattamento con farmaci risparmiatori di potassio. Il rischio di iperpotassemia sembra aumentare con l'aumentare della durata della terapia, ma di solito è reversibile (vedere paragrafo 4.8). E' necessario misurare gli elettroliti sierici nei pazienti a rischio prima di iniziare la terapia con bemiparina e successivamente monitorarli ad intervalli regolari, soprattutto se il trattamento si prolunga oltre i 7 giorni.

Occasionalmente si è osservata una leggera trombocitopenia transitoria (tipo I) all'inizio della terapia con eparina, con una conta piastrinica tra 100.000/mm<sup>3</sup> e 150.000/mm<sup>3</sup> dovuta a temporanea attivazione piastrinica (vedere paragrafo 4.8). Di regola non si verificano complicazioni, quindi il trattamento può continuare.

In rari casi si è osservata una grave trombocitopenia anticorpo-mediata (tipo II) con conta piastrinica inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.8). Tale effetto generalmente avviene tra i 5 ed i 21 giorni dopo l'inizio del trattamento; in pazienti con pregressa trombocitopenia da eparina può manifestarsi anche prima.

Si raccomanda una conta piastrinica prima di iniziare la terapia con bemiparina, il primo giorno di terapia, poi ogni 3-4 giorni, e infine al termine della terapia con bemiparina. In pratica, il trattamento va interrotto immediatamente ed iniziata una terapia alternativa in caso di conta piastrinica significativamente ridotta (del 30-50% del valore iniziale) associata a risultati positivi o incerti del test per anticorpi antiplastrine *in vitro* in presenza di bemiparina o altre eparine a basso peso molecolare e/o eparine.

Come con altre eparine, sono stati riportati con bemiparina casi di necrosi cutanea talvolta preceduta da porpora o pustole eritematose dolorose (vedere paragrafo 4.8). In questi casi il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

In pazienti sottoposti ad anestesia epidurale o spinale o puntura lombare, l'uso profilattico di eparina può essere associato molto raramente ad ematomi spinali o epidurali, che hanno portato a paralisi a lungo termine o permanente (vedere paragrafo 4.8). Il rischio è maggiore con l'uso di cateteri epidurali o spinali per l'anestesia o con l'uso concomitante di medicinali che agiscono sull'emostasi, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli antiaggreganti piastrinici o gli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5) e da puntura traumatica o ripetuta.

Per la scelta dell'intervallo tra l'ultima somministrazione di eparina in dosi profilattiche e l'inserimento o la rimozione del catetere epidurale o spinale, si deve tenere conto sia delle caratteristiche del prodotto che del profilo del paziente. La successiva dose di bemparina va somministrata non prima di quattro ore dopo la rimozione del catetere. La dose successiva deve essere somministrata dopo il completamento della procedura chirurgica.

Se il medico decide di somministrare un trattamento anticoagulante nel contesto di una anestesia epidurale o spinale, deve essere estremamente vigile ed effettuare monitoraggi frequenti per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici quali dolore alla schiena, deficit motori e sensori (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori), disfunzioni dell'intestino o della vescica. Gli infermieri devono saper riconoscere tali segni e sintomi. I pazienti devono informare immediatamente il personale medico o paramedico nel caso abbiano uno qualsiasi di questi sintomi.

Se si sospetta un segno o sintomo di ematoma spinale o epidurale, la diagnosi deve essere immediata come pure l'inizio del trattamento inclusa la decompressione del midollo spinale.

#### 4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le interazioni della bemparina con altri medicinali non sono state studiate e le informazioni riportate in questo paragrafo sono state ottenute con altre eparine a basso peso molecolare.

Si sconsiglia la concomitante somministrazione di bemparina con i seguenti medicinali:

Antagonisti della vitamina K e altri anticoagulanti, acido acetilsalicilico ed altri salicilati e FANS, ticlopidina, clopidogrel e altri antiaggreganti piastrinici, glucocorticoidi sistemici e destrano. Tutti questi medicinali aumentano l'effetto farmacologico della bemparina interferendo col suo effetto sulla coagulazione e/o sulla funzione piastrinica ed aumentando il rischio di emorragia.

Se non si può evitare l'associazione, essa va eseguita sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio.

I medicinali che aumentano la concentrazione sierica di potassio devono essere co-somministrati solo sotto un'attenta supervisione medica.



L'interazione tra eparina e nitroglicerina per via endovenosa (che può ridurre l'efficacia) non può essere esclusa neanche per la bemiparina.

Agenzia Italiana del Farmaco

#### 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Studi su animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni con l'uso di bemiparina (vedere paragrafo 5.3). I dati clinici sull'esposizione alla bemiparina durante la gravidanza sono limitati. Comunque si deve avere cautela nel prescriverla alle donne in gravidanza.

Non è noto se la bemiparina attraversi o no la barriera placentare.

##### Allattamento

Non sono disponibili informazioni sufficienti in merito all'eventuale passaggio della bemiparina nel latte materno. Quindi, se per una donna che allatta è necessario prendere Ivor, le si deve consigliare di evitare l'allattamento al seno.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La bemiparina non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

La reazione avversa più comunemente riportata è un ematoma e/o ecchimosi al sito di iniezione, con un'incidenza del 15% dei pazienti che ricevono Ivor.

Il trattamento a lungo termine con eparina è stato associato ad osteoporosi.

Gli effetti indesiderati sono elencati per classe d'organo e frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non noto (non valutabile in base ai dati disponibili):

La frequenza di reazioni avverse alla bemiparina è simile a quella riportata con altre eparine a basso peso molecolare, come segue:

Sistema classe organo e frequenza	Reazione avversa
Comune	Complicazioni emorragiche (cute, membrane mucose, ferite, tratto gastrointestinale, tratto urogenitale), che possono causare anemia emorragica.
Non comune	Trombocitopenia lieve e transitoria (tipo I) (vedere paragrafo 4.4)
Raro	Trombocitopenia grave (tipo II) (vedere paragrafo 4.4).
Non comune	Reazioni allergiche cutanee (orticaria e prurito).
Raro	Reazioni anafilattiche (nausea, vomito, febbre, dispnea, broncospasmo, edema della glottide, ipotensione, orticaria, prurito).
Non noto (non stimabile dai dati disponibili)	Iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4).
Comune	Aumenti lievi e transitori delle transaminasi (AST, ALT) e dei livelli di $\gamma$ -GT.
Raro	Necrosi cutanea nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4)
Molto comune	Ecchimosi al sito di iniezione. Ematoma e dolore al sito di iniezione.
Raro	Ematoma epidurale e spinale conseguente ad anestesia epidurale o spinale e puntura lombare. Questi ematomi hanno causato danni neurologici di vario grado, inclusa una paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo del sovradosaggio è l'emorragia. In caso di sanguinamento la bemiparina deve essere sospesa in base alla gravità dell'emorragia e al rischio di trombosi.

Le emorragie minori richiedono di rado un trattamento specifico. In caso di emorragie più importanti e può essere necessario somministrare protamina solfato.

La neutralizzazione della bemiparina con protamina solfato è stata studiata sia *in vitro* che *in vivo* al fine di controllare la riduzione dell'attività anti-Xa e l'effetto sul Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata (APTT). La protamina solfato esercita una parziale riduzione dell'attività anti-Xa per 2 ore dopo la sua somministrazione endovenosa, alla dose di 1.4 mg di protamina solfato ogni 100 UI di anti-Xa somministrata.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria-farmacoterapeutica: agente antitrombotico, gruppo delle eparine. Codice ATC B01AB12.

La bemiparina sodica è un'eparina a basso peso molecolare ottenuta per depolimerizzazione dell'eparina sodica dalla mucosa intestinale suina. Il suo peso molecolare medio è di circa 3.600 dalton. La percentuale di catene con peso molecolare inferiore a 2.000 dalton è <35%. La percentuale di catene con peso molecolare tra 2.000 e 6.000 dalton va dal 50% al 75%. La percentuale di catene con peso molecolare superiore a 6.000 dalton è <15%.

L'attività anti-Xa è compresa tra 80 e 120 UI anti-Xa per mg, e l'attività anti-IIa varia da 5 a 20 UI anti-IIa per mg, calcolati sul peso secco. Il rapporto anti-Xa/anti-IIa è circa 8.

In modelli sperimentali animali la bemiparina ha mostrato attività antitrombotica ed un effetto emorragico moderato.

Nell'uomo, la bemiparina si è confermata efficace come antitrombotico e, alle dosi raccomandate, non prolunga significativamente i test di coagulazione globali.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della bemiparina sono state stabilite mediante misurazione dell'attività anti-Xa nel plasma con il metodo amidolitico, che si basa sul Primo Standard internazionale di Riferimento di Eparina a basso peso molecolare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (NIBSC).

I processi di assorbimento ed eliminazione seguono una cinetica lineare di primo ordine.

#### Assorbimento

La bemiparina sodica viene rapidamente assorbita in seguito ad iniezione sottocutanea; la sua biodisponibilità è stimata intorno al 96%. Il massimo effetto plasmatico anti-Xa a dosi profilattiche rispettivamente di 2.500 e 3.500 UI si verifica tra 2 e 3 ore dopo l'iniezione sottocutanea di bemiparina, con attività di picco tra  $0,34 \pm 0,08$  UI anti-Xa/ml e  $0,45 \pm 0,07$  UI anti-Xa/ml. Non è stata trovata attività anti-IIa a questi livelli di dose. Il massimo effetto plasmatico anti-Xa, dopo dosi di trattamento rispettivamente di 5.000, 7.500, 10.000 e 12.500 UI, avviene tra 3 e 4 ore dopo iniezione sottocutanea di bemiparina, con attività di picco tra  $0,54$  (0,06),  $1,22 \pm$  (0,27),  $1,42 \pm$  (0,19) e  $2,03 \pm$  (0,25) UI anti-Xa/ml. Un'attività anti-IIa di 0,01 UI/ml è stata trovata alle dosi di 7.500 UI, 10.000 UI e 12.500 UI.

#### Eliminazione

La bemiparina somministrata a dosi comprese tra 2.500 e 12.500 UI ha un'emivita di circa 5-6 ore e quindi va somministrata una volta al giorno.

Non sono disponibili dati riguardo al legame con le proteine plasmatiche, alla biotrasformazione e all'escrezione della bemiparina nell'uomo.

#### Anziani

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di uno studio clinico nel volontario sano giovane ed anziano (>65 anni) dimostrano che non ci sono differenze significative nel profilo cinetico della bemiparina tra giovane ed anziano, quando la funzione renale è normale.

#### Compromissione renale

(vedere paragrafo:4.2 e 4.4). I risultati dell'analisi di farmacocinetica di uno studio clinico condotto nel soggetto giovane, anziano e in soggetti con vari gradi di compromissione renale (clearance della creatinina <80 ml/min), dopo la somministrazione di multiple dosi profilattiche (3.500 UI/24 ore) e di una dose singola terapeutica (115 UI/kg) di bemiparina, hanno dimostrato una correlazione tra la clearance della creatinina e la maggior parte dei parametri farmacocinetici dell'attività anti-Xa. In aggiunta, è stato dimostrato che l'esposizione a bemiparina (basata sull'AUC dell'attività anti-Xa) era significativamente più alta nel gruppo dei volontari con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) rispetto al resto dei gruppi di volontari.

In aggiunta, sono state condotte delle simulazioni di farmacocinetica per valutare il profilo di bemiparina dopo la somministrazione di 10 dosi consecutive giornaliere. L'attività media massima anti-Xa ( $A_{max}$ ) simulata dopo 10 dosi profilattiche (3.500 UI/24 ore) è risultata in tutti i gruppi compresa tra 0,35 e 0,60 UI anti-Xa/ml; tuttavia nel gruppo con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) un soggetto ha mostrato un valore di  $A_{max} = 0,81$  UI anti Xa/ml dopo la decima dose. Simulando una riduzione del dosaggio fino a 2.500 UI/24 h, il modello ha previsto valori di  $A_{max}$  più bassi di 0,60 UI anti Xa/ml (valore medio di  $A_{max} = 0,42$  UI anti-

Xa/ml) per tutti i volontari del gruppo con insufficienza renale grave. In aggiunta, la media prevista di Amax dopo 10 dosi terapeutiche (115 UI/kg/24 h) era compresa tra 0,89 e 1,22 UI anti-Xa/ml in tutti i gruppi; un volontario del gruppo con insufficienza renale grave ha mostrato un valore di Amax= 2,09 UI anti-Xa/ml dopo l'ultima somministrazione. Quando è stato simulato l'aggiustamento del dosaggio al 75% della dose terapeutica (86,25 UI/kg/24 h) è stata prevista una Amax di 1,60 UI anti-Xa/ml per il soggetto volontario sopradescritto e, allo stesso tempo, la media Amax (0,91 UI anti-Xa/ml) del gruppo con insufficienza renale grave, rimaneva entro il range osservato per il resto del gruppo senza alcun aggiustamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza di farmacologia, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e di tossicità riproduttiva.

Gli studi di tossicità acuta e a dosi ripetute dopo somministrazione sottocutanea di bemiparina in animali da laboratorio hanno rivelato alterazioni che consistevano sostanzialmente in lesioni emorragiche, reversibili e dose-dipendenti, nel sito di iniezione. Tali lesioni si possono considerare legate ad eccessiva attività farmacologica.

Negli studi di tossicità riproduttiva eseguiti con bemiparina su ratti e conigli tra il 6° e il 18° giorno di gravidanza non si è osservata mortalità tra le femmine trattate con bemiparina. I principali segni clinici osservati consistevano in ematomi sottocutanei attribuibili ad un effetto farmacologico del tipo di test. Inoltre non sono stati osservati effetti tossici embrionali correlati al trattamento, né alterazioni esterne, scheletriche o viscerali all'esame dei feti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il prodotto non deve essere miscelato ad altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Ivor deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non congelare

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0.2 ml di soluzione in siringhe preriempite (di vetro Tipo-I) con stantuffo in gomma (polipropilene), tappo dello stantuffo in gomma (clorobutile) e ago da iniezione (acciaio inossidabile). Confezioni da 2, 6, 10, 30 e 100 siringhe.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Contenitore per dose singola. Scartare il prodotto rimasto inutilizzato. Non somministrare se il confezionamento protettivo è aperto o danneggiato. La soluzione va usata solo se si presenta chiara, incolore o leggermente giallognola e priva di particelle visibili. Attenersi alla normativa locale per disfarsi del prodotto e del materiale di scarto.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ROVI Pharma Industrial Services, S.A. - Via Complutense, 140 - 28805 Alcalá de Henares (Madrid-Spagna)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 2 siringhe monouso – AIC n 035577055

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 6 siringhe monouso - AIC n. 035577321

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 10 siringhe monouso, AIC n. 035577067

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 30 siringhe monouso - AIC n. 035577079

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 100 siringhe monouso – AIC n. 035577081

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 2 siringhe con dispositivo di sicurezza – AIC n 035577269

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 6 siringhe con dispositivo di sicurezza - AIC n 035577271

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 10 siringhe con dispositivo di sicurezza, AIC n. 035577283

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 30 siringhe con dispositivo di sicurezza - AIC n. 035577295

Ivor "3.500 UI/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita", 100 siringhe con dispositivo di sicurezza – AIC n. 035577307

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Autorizzazione: Maggio 2004

Rinnovo: Maggio 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ivor 25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bemiparina sodica: 25.000 UI (anti-fattore Xa\*) per millilitro di soluzione iniettabile

Equivalenti a: 5.000 UI (anti-fattore Xa\*) per siringa preriempita da 0,2 ml

7.500 UI (anti-fattore Xa\*) per siringa preriempita da 0,3 ml

10.000 UI (anti-fattore Xa\*) per siringa preriempita da 0,4 ml

\*La potenza è espressa in Unità Internazionali di attività anti-fattore Xa (UI) del 1° Standard di Riferimento Internazionale per Eparine a Basso Peso Molecolare.

Per la lista completa degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringhe preriempite.

(Soluzione limpida, incolore o leggermente giallognola, priva di particelle visibili)

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della trombosi venosa profonda in presenza o in assenza di embolia polmonare durante la fase acuta

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**ATTENZIONE:** Le varie eparine a basso peso molecolare sono diverse e non necessariamente equivalenti. E' quindi importante attenersi al regime di dosaggio e modo d'uso specifici per ognuno di questi prodotti medicinali.

#### Posologia

##### Adulti:

#### *Trattamento della trombosi venosa profonda*

Ivor 25.000 UI deve essere somministrato sottocute alla dose di 115 UI anti-Xa/kg di peso, una volta al giorno. La durata del trattamento raccomandata è di  $7 \pm 2$  giorni. La

dose giornaliera generalmente corrisponde – in base al peso corporeo – ai seguenti dosaggi e volumi di prodotto in siringhe preriempite: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa); >70 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa). In pazienti di peso corporeo superiore a 100 kg, la dose deve essere calcolata sulla base di 115 UI anti-Xa/kg/die, ove la concentrazione dell'anti-Xa sia di 25.000 UI/mL.

Se non vi sono controindicazioni, l'anticoagulante orale dovrà iniziare 3-5 giorni dopo l'inizio della prima somministrazione di Ivor 25.000 UI, aggiustando la dose in modo da mantenere il valore INR (International Normalized Ratio) tra le 2 e le 3 volte quello di controllo. La somministrazione di bemiparina può essere interrotta non appena sarà stato raggiunto il valore INR. La terapia con anticoagulante orale deve continuare per almeno 3 mesi.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ivor nei bambini non sono state stabilite, a causa della mancanza di dati.

#### Anziani

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio; se la funzione renale è compromessa vedere i paragrafi: 4.2, 4.4 e 5.2.

#### Compromissione renale

(Vedere sezione: 4.4 e 5.2)

- Nell'insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min): non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio. Tuttavia, si raccomanda un attento monitoraggio.
- L'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) può interferire con la farmacocinetica di bemiparina. In questi pazienti, dopo un'attenta valutazione dei rischi di sanguinamento e trombosi (specialmente in presenza di embolia polmonare) può essere necessario aggiustare il dosaggio. In questo caso, in base ai dati di farmacocinetica, può essere raccomandato fino al 75% (approssimativamente 85 UI anti-Xa/kg una volta al giorno) della dose nei pazienti con insufficienza renale grave per il trattamento della trombosi venosa profonda accertata, durante la fase acuta.

Si raccomanda un attento monitoraggio. E' da tenere in considerazione la misurazione del picco dei livelli anti-Xa dopo circa 4 ore dalla somministrazione.

#### Compromissione epatica

Non vi sono dati sufficienti a raccomandare un aggiustamento del dosaggio di bemiparina in questo gruppo di pazienti.

#### Modo di somministrazione.

##### *Tecnica dell'iniezione sottocutanea*

Le siringhe preriempite sono pronte all'uso immediato e non va espulsa l'aria prima dell'iniezione sottocutanea. L'iniezione sottocutanea di Ivor deve essere fatta nel tessuto sottocutaneo della cintura addominale anterolaterale o posterolaterale,

alternando una iniezione a destra e una a sinistra. L'ago deve essere introdotto per intero e perpendicolarmente (non tangenzialmente) nello spessore di una piega della pelle realizzata tra il pollice e l'indice. La piega va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Non strofinare la cute dopo l'iniezione.

In alcune confezioni la siringa preriempita può essere abbinata ad un dispositivo di sicurezza.

Per le siringhe dotate di dispositivo di sicurezza l'ago deve essere orientato lontano dall'utilizzatore e da chiunque altro sia presente. Il dispositivo di sicurezza si attiva premendo saldamente sul pistone della siringa. La custodia di protezione coprirà automaticamente l'ago e produrrà un udibile click che confermerà l'attivazione del dispositivo.

Immediatamente dopo l'utilizzo la siringa deve essere eliminata, gettandola nel più vicino cestino oggetti taglienti (con l'ago inserito).

Il coperchio del contenitore deve essere chiuso saldamente e il contenitore posizionato fuori dalla portata dei bambini.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità, all'eparina o ai suoi derivati, incluse altre eparine a basso peso molecolare, o ad altre sostanze di origine suina.

Pregressa trombocitopenia indotta da eparina (HIT) immunomediata, sia sospetta che confermata (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia attiva o aumento del rischio di sanguinamento dovuto a disturbi della emostasi.

Grave compromissione della funzionalità epatica e pancreatica.

Lesioni o interventi chirurgici al sistema nervoso centrale, all'apparato oculare e uditivo negli ultimi due mesi.

Coagulazione Intravascolare Disseminata (DIC) attribuibile a trombocitopenia indotta da eparina.

Endocardite batterica acuta e endocardite lenta.

Qualsiasi lesione organica ad alto rischio di emorragia (per es.: ulcera peptica attiva, ictus emorragico, aneurisma cerebrale o neoplasie cerebrali).

Nei pazienti che ricevono l'eparina come trattamento piuttosto che come profilassi, è controindicata l'anestesia locale per interventi chirurgici elettivi.

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non somministrare per via intramuscolare.

A causa del rischio di ematomi durante la somministrazione di bemiparina, deve essere evitata la somministrazione intramuscolare di altri agenti.

La cinetica della bemiparina può essere alterata in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min). Un monitoraggio regolare è raccomandato in questa popolazione, specialmente quando sono utilizzate le dosi terapeutiche. Dopo un'attenta valutazione dei rischi individuali di sanguinamento o di trombosi può essere necessario aggiustare il dosaggio. Nell'insufficienza renale lieve o moderata, (clearance della creatinina 30-80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento posologico, sebbene si debba usare cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Deve essere esercitata cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica (da ipertensione arteriosa non controllata, da storia di ulcera gastroduodenale, trombocitopenia, nefrolitiasi e/o urolitiasi, malattia vascolare della retina o corioidea, o qualsiasi altra lesione organica con aumento del rischio di complicanze emorragiche, o in pazienti sottoposti ad anestesia epidurale o spinale e/o a puntura lombare.

Come tutte le eparine a basso peso molecolare, la bemiparina può sopprimere la secrezione surrenale dell'aldosterone inducendo iperpotassemia, soprattutto in pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica pre-esistente, un elevato livello plasmatico di potassio, o in trattamento con farmaci risparmiatori di potassio. Il rischio di iperpotassemia sembra aumentare con l'aumentare della durata della terapia, ma di solito è reversibile (vedere paragrafo 4.8). E' necessario misurare gli elettroliti sierici nei pazienti a rischio prima di iniziare la terapia con bemiparina e, successivamente monitorarli, ad intervalli regolari, soprattutto se il trattamento si prolunga oltre i 7 giorni.

Occasionalmente si è osservata una leggera trombocitopenia transitoria (HIT tipo I) all'inizio della terapia con eparina, con una conta piastrinica tra 100.000/mm<sup>3</sup> e 150.000/mm<sup>3</sup> dovuta a temporanea attivazione piastrinica (vedere paragrafo 4.8). Di regola non si verificano complicazioni, quindi il trattamento può continuare.

In rari casi si è osservata una grave trombocitopenia anticorpo-mediata (HIT tipo II) con conta piastrinica inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.8). Tale effetto generalmente avviene tra i 5 ed i 21 giorni dopo l'inizio del trattamento; in pazienti con pregressa trombocitopenia da eparina può manifestarsi anche prima.

Si raccomanda una conta piastrinica prima di iniziare la terapia con bemiparina, il primo giorno di terapia, poi ogni 3-4 giorni, e infine al termine della terapia con bemiparina. In pratica, il trattamento va interrotto immediatamente ed una terapia alternativa iniziata in caso di conta piastrinica significativamente ridotta (del 30-50% del valore iniziale) associata a risultati positivi o incerti del test per anticorpi antiplastrine in vitro in presenza di bemiparina o altre eparine a basso peso molecolare e/o eparine.

Come con altre eparine, sono stati riportati con bemiparina casi di necrosi cutanea talvolta preceduta da porpora o pustole eritematose dolorose (vedere paragrafo 4.8). In questi casi il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

In pazienti sottoposti ad anestesia epidurale o spinale o puntura lombare, l'uso profilattico di eparina può essere associato molto raramente ad ematomi spinali o epidurali, che hanno portato a paralisi a lungo termine o permanente (vedere paragrafo 4.8). Il rischio è maggiore con l'uso di cateteri epidurali o spinali per l'anestesia o con l'uso concomitante di medicinali che agiscono sull'emostasi, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli antiaggreganti piastrinici o gli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5) e da puntura traumatica o ripetuta.

Per la scelta dell'intervallo tra l'ultima somministrazione di eparina in dosi profilattiche e l'inserimento o la rimozione del catetere epidurale o spinale, si deve tenere conto sia delle caratteristiche del prodotto che del profilo del paziente. La successiva dose di bemiparina va somministrata non prima di quattro ore dopo la rimozione del catetere. La dose successiva deve essere somministrata dopo il completamento della procedura chirurgica.

Se il medico decide di somministrare un trattamento anticoagulante nel contesto di una anestesia epidurale o spinale, deve essere estremamente vigile ed effettuare monitoraggi frequenti per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici quali dolore alla schiena, deficit motori e sensoriali (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori), disfunzioni dell'intestino o della vescica. Gli infermieri devono saper riconoscere tali segni e sintomi. I pazienti devono informare immediatamente il personale medico o paramedico nel caso abbiano uno qualsiasi dei sintomi sopra descritti.

Se si sospetta un segno o sintomo di ematoma spinale o epidurale, la diagnosi deve essere immediata come pure l'inizio del trattamento inclusa la decompressione del midollo spinale.

#### 4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le interazioni della bemiparina con altri farmaci non sono state studiate e le informazioni riportate in questo paragrafo sono state ottenute con altre eparine a basso peso molecolare.

Si sconsiglia la concomitante somministrazione di bemiparina con i seguenti medicinali:

Antagonisti della vitamina K e altri anticoagulanti, acido acetilsalicilico ed altri salicilati e FANS, ticlopidina, clopidogrel e altri antiaggreganti piastrinici, glucocorticoidi sistemici e destrano. Tutti questi medicinali aumentano l'effetto farmacologico della bemiparina interferendo col suo effetto sulla coagulazione e/o sulla funzione piastrinica ed aumentando il rischio di emorragia.

Se non si può evitare l'associazione, essa va eseguita sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio.

I medicinali che aumentano la concentrazione sierica di potassio possono essere co-somministrati solo sotto un'attenta supervisione medica.

L'interazione tra eparina e nitroglicerina per via endovenosa (che può ridurne l'efficacia) non può essere esclusa neanche per la bemparina.

#### 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Studi su animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni con l'uso di bemparina (vedere paragrafo 5.3). I dati clinici sull'esposizione alla bemparina durante la gravidanza sono limitati. Comunque si deve avere cautela nel prescriverla alle donne in gravidanza.

Non è noto se la bemparina attraversi o no la barriera placentare.

##### Allattamento

Non sono disponibili informazioni sufficienti in merito all'eventuale passaggio della bemparina nel latte materno. Quindi, se per una donna che allatta è necessario prendere Ivor, le si deve consigliare di evitare l'allattamento.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La bemparina non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

La reazione avversa più comunemente riportata è un ematoma e/o ecchimosi al sito di iniezione, con un'incidenza del 15% dei pazienti che ricevono Ivor.

Il trattamento a lungo termine con eparina è stato associato ad osteoporosi.

Gli effetti indesiderati sono elencati per classe d'organo e frequenza: : molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non noto (non valutabile in base ai dati disponibili):

La frequenza di reazioni avverse alla bemparina è simile a quella riportata con altre eparine a basso peso molecolare, come segue:

Sistema classe organo e frequenza	Reazione avversa
Comune	Complicazioni emorragiche (cute, membrane mucose, ferite, tratto gastrointestinale, tratto urogenitale), che possono causare anemia emorragica.
Non comune	Trombocitopenia lieve e transitoria (tipo I) (vedere paragrafo 4.4)
Raro	Trombocitopenia grave (tipo II) (vedere paragrafo 4.4).
Non comune	Reazioni allergiche cutanee (orticaria e prurito).
Raro	Reazioni anafilattiche (nausea, vomito, febbre, dispnea, broncospasmo, edema della glottide, ipotensione, orticaria, prurito).
Non noto (non stimabile dai dati disponibili)	Iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4).
Comune	Aumenti lievi e transitori delle transaminasi (AST, ALT) e dei livelli di $\gamma$ -GT.
Raro	Necrosi cutanea nel sito di iniezione (vedere sezione 4.4)
Molto comune	Ecchimosi al sito di iniezione. Ematoma e dolore al sito di iniezione.
Raro	Ematoma epidurale e spinale conseguente ad anestesia epidurale o spinale e puntura lombare. Questi ematomi hanno causato danni neurologici di vario grado, inclusa una paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo del sovradosaggio è l'emorragia. In caso di sanguinamento, la bemiparina deve essere sospesa in base alla gravità dell'emorragia e al rischio di trombosi.

Le emorragie minori richiedono di rado un trattamento specifico. In caso di emorragie più importanti può essere necessario somministrare protamina solfato.

La neutralizzazione della bemiparina con protamina solfato è stata studiata sia *in vitro* che *in vivo* al fine di controllare la riduzione dell'attività anti-Xa e l'effetto sul Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata (APTT). La protamina solfato esercita una parziale riduzione dell'attività anti-Xa per 2 ore dopo la sua somministrazione endovenosa, alla dose di 1.4 mg di protamina solfato ogni 100 UI di anti-Xa somministrata.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antitrombotico, gruppo delle eparine. Codice ATC B01AB12.

La bemiparina sodica è un'eparina a basso peso molecolare ottenuta per depolimerizzazione dell'eparina sodica dalla mucosa intestinale suina. Il suo peso molecolare medio è di circa 3.600 dalton. La percentuale di catene con peso molecolare inferiore a 2.000 dalton è <35%. La percentuale di catene con peso molecolare tra 2.000 e 6.000 dalton va dal 50 al 75%. La percentuale di catene con peso molecolare superiore a 6.000 dalton è <15%.

L'attività anti-Xa è compresa tra 80 e 120 UI anti-Xa per mg, e l'attività anti-IIa varia da 5 a 20 UI anti-IIa per mg, calcolati sul peso secco. Il rapporto anti-Xa/anti-IIa è circa 8.

In modelli sperimentali animali la bemiparina ha mostrato attività antitrombotica ed un effetto emorragico moderato.

Nell'uomo, la bemiparina si è confermata efficace come antitrombotico e, alle dosi raccomandate, non prolunga significativamente i test di coagulazione globali.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della bemiparina sono state stabilite mediante misurazione dell'attività anti-Xa nel plasma con il metodo amidolitico, che si basa sul Primo Standard Internazionale di Riferimento di Eparina a basso peso molecolare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (NIBSC).



I processi di assorbimento ed eliminazione seguono una cinetica lineare di primo ordine.

#### Assorbimento

La bemiparina sodica viene rapidamente assorbita in seguito ad iniezione sottocutanea; la sua biodisponibilità è stimata intorno al 96%. Il massimo effetto plasmatico anti-Xa a dosi profilattiche rispettivamente di 2.500 e 3.500 UI si verifica tra 2 e 3 ore dopo l'iniezione sottocutanea di bemiparina, con attività di picco tra  $0,34 \pm 0,08$  UI anti-Xa/ml e  $0,45 \pm 0,07$  UI anti-Xa/ml. Non è stata trovata attività anti-IIa a questi livelli di dose. Il massimo effetto plasmatico anti-Xa dopo dosi di trattamento rispettivamente di 5.000, 7.500, 10.000 e 12.500 UI avviene tra 3 e 4 ore dopo iniezione sottocutanea di bemiparina, con attività di picco tra  $0,54 \pm (0,06)$ ,  $1,22 \pm (0,27)$ ,  $1,42 \pm (0,19)$  e  $2,03 \pm (0,25)$  UI anti-Xa/ml. Un'attività anti-IIa di 0,01 UI/ml è stata trovata alle dosi di 7.500 UI, 10.000 UI e 12.500 UI.

#### Eliminazione

La bemiparina somministrata a dosi comprese tra 2.500 e 12.500 UI ha un'emivita di circa 5-6 ore e quindi va somministrata una volta al giorno.

Non sono disponibili dati riguardo al legame con le proteine plasmatiche, alla biotrasformazione e all'escrezione della bemiparina nell'uomo.

#### Anziani

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di uno studio clinico nel volontario sano giovane ed anziano (>65 anni) dimostrano che non ci sono differenze significative nel profilo cinetico tra giovane ed anziano quando la funzione renale è normale.

#### Compromissione renale

(vedi sezione 4.2 e 4.4) I risultati dell'analisi di farmacocinetica di uno studio clinico condotto nel soggetto giovane, anziano e in soggetti con vari gradi di compromissione renale (clearance della creatinina <80 ml/min), dopo la somministrazione di dosi profilattiche multiple (3.500 UI/24 ore) e una dose singola terapeutica (115 UI/kg) di bemiparina, hanno dimostrato una correlazione tra la clearance della creatinina e la maggior parte dei parametri farmacocinetici dell'attività anti-Xa. In aggiunta, è stato dimostrato che l'esposizione a bemiparina (basata sull'AUC dell'attività anti-Xa) era significativamente più alta nel gruppo dei volontari con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) rispetto al resto dei gruppi di volontari.

In aggiunta, sono state condotte delle simulazioni di farmacocinetica per valutare il profilo di bemiparina dopo la somministrazione di 10 dosi consecutive giornaliere. L'attività media massima anti-Xa ( $A_{max}$ ) simulata dopo 10 dosi profilattiche (3.500 UI/24 ore) è risultata in tutti i gruppi compresa tra 0,35 e 0,60 UI anti-Xa/ml; tuttavia nel gruppo con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) un soggetto ha mostrato un valore di  $A_{max} = 0,81$  UI anti Xa/ml dopo la decima dose. Simulando una riduzione del dosaggio fino a 2.500 UI/24 h, il modello ha previsto valori di  $A_{max}$  più bassi di 0,60 UI anti Xa/ml (valore medio di  $A_{max} = 0,42$  UI anti-Xa/ml) per tutti i volontari del gruppo con insufficienza renale grave. In aggiunta, la

media prevista di Amax dopo 10 dosi terapeutiche (115 UI/kg/24 h) era compresa tra 0,89 e 1,22 UI anti-Xa/ml in tutti i gruppi; un volontario del gruppo con insufficienza renale grave ha mostrato un valore di Amax= 2,09 UI anti-Xa/ml dopo l'ultima somministrazione. Quando è stato simulato l'aggiustamento del dosaggio al 75% della dose terapeutica (86,25 UI/kg/24 h) è stata prevista una Amax di 1,60 UI anti-Xa/ml per il soggetto volontario sopradescritto e, allo stesso tempo, la media Amax (0,91 UI anti-Xa/ml) del gruppo con insufficienza renale grave, rimaneva entro il range osservato per il resto del gruppo senza alcun aggiustamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e di tossicità riproduttiva.

Gli studi di tossicità acuta e a dosi ripetute dopo somministrazione sottocutanea di bemiparina in animali da laboratorio hanno rivelato alterazioni che consistevano sostanzialmente in lesioni emorragiche reversibili e dose-dipendenti nel sito di iniezione. Tali alterazioni si considerano legate ad un'attività farmacologica esagerata.

Negli studi sulla tossicità riproduttiva effettuati con la bemiparina somministrata a ratti e conigli tra il 6° e il 18° giorno di gravidanza, non è stata evidenziata mortalità tra le femmine trattate con bemiparina. I segni clinici principali osservati sono stati ematomi sottocutanei, attribuibili a un effetto farmacologico del prodotto testato.

Non è stato evidenziato alcun effetto tossico embrionale correlato al trattamento né alterazioni esterne, scheletriche e/o viscerali, dall'esame dei feti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il prodotto non deve essere miscelato ad altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Ivor deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,2 ml, 0,3 e 0,4 ml di soluzione in siringhe pre-riempite (di vetro Tipo I) con stantuffo in gomma (polipropilene), tappo dello stantuffo in gomma (clorobutile) e ago da iniezione (acciaio inossidabile). Confezioni da 2, 6, 10, 30 e 100 siringhe. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Contenitore per dose singola. Scartare il prodotto rimasto inutilizzato. Non somministrare se il confezionamento protettivo è aperto o danneggiato. Va usata solo una soluzione limpida, incolore o leggermente giallognola, priva di particelle visibili. Attenersi alla normativa locale per disfarsi del prodotto e del materiale di scarto.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ROVI Pharma Industrial Services, S.A. - Via Complutense, 140 - 28805 Alcalá de Henares (Madrid-Spagna)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,2 ml", 2 siringhe monouso - AIC n. 035577093

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,2 ml", 10 siringhe monouso - AIC n. 035577105

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,2 ml", 30 siringhe monouso - AIC n. 035577117

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,2 ml", 100 siringhe monouso - AIC n. 035577129

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,3 ml", 2 siringhe monouso - AIC n. 035577131

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,3 ml", 10 siringhe monouso - AIC n. 035577143

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,3 ml", 30 siringhe monouso - AIC n. 035577156

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,3 ml", 100 siringhe monouso - AIC n. 035577168

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,4 ml", 2 siringhe monouso - AIC n. 035577170

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,4 ml", 10 siringhe monouso - AIC n. 035577182

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,4 ml", 30 siringhe monouso - AIC n. 035577194

Ivor "25.000 UI/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,4 ml", 100 siringhe monouso - AIC n. 035577206

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Autorizzazione: Maggio 2004  
Rinnovo: Maggio 2009

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco