

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ivor 3500 IE Anti-Xa/0,2 ml Injektionslösung in Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bemiparin Natrium: 3500 IE (Anti-Faktor Xa*) pro 0,2 ml. Fertigspritze (äquivalent zu 17.500 IE (Anti-Faktor Xa*) pro Milliliter Injektionslösung).

Die Potenz ist in Internationalen Anti-Faktor Xa-Aktivitäts-Einheiten (IE) des 1. Internationalen Referenzstandards für Niedermolekulare Heparine beschrieben.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritzen.
(Farblose oder leicht gelbliche, klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vorbeugung von Thromboembolien bei Patienten, die sich orthopädischen chirurgischen Eingriffen unterziehen.

Vorbeugung von Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

WARNHINWEIS: Die verschiedenen niedermolekularen Heparine sind nicht notwendigerweise äquivalent. Daher ist es bei diesen Arzneimitteln unbedingt erforderlich, die Dosierungsvorschriften zu befolgen und die spezielle Anwendungsmethode zu verwenden.

Dosierung

Erwachsene

Orthopädische Chirurgie mit hohem Risiko von venösen Thromboembolien:

Am Tag des operativen Eingriffs sind 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Operation 3500 IE Anti-Xa subkutan zu verabreichen. An den darauf folgenden Tagen sind 3500 IE Anti-Xa sc alle 24 Stunden zu verabreichen.

Die prophylaktische Behandlung muss gemäß der Einschätzung des behandelnden Arztes während des Risikozeitraums oder solange durchgeführt werden, bis der Patient seine Mobilität wiedererlangt hat. Im Allgemeinen wird es als notwendig angesehen, die vorbeugende Behandlung nach der Operation mindestens 7 bis 10 Tage lang fortzuführen, bis das Risiko einer Thromboembolie gesunken ist.

Vorbeugung der Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse:

Bei Patienten, die sich wiederholt einer nicht länger als 4 Stunden dauernden Hämodialyse unterziehen und bei denen kein Blutungsrisiko vorliegt, wird der Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse vorgebeugt, indem eine einzelne Bolusinjektion zu Beginn der Dialysesitzung in die arterielle Leitung gegeben wird. Bei Patienten, die weniger als 60 kg wiegen, beträgt die Dosis 2500 IE, während bei Patienten, die schwerer als 60 kg sind, eine Dosis von 3500 IE verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivor bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Keine Dosierungsanpassung erforderlich. Falls die Nierenfunktion eingeschränkt ist, siehe Abschnitte: 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, *Einschränkung der Nierenfunktion*; 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

Einschränkung der Nierenfunktion

(siehe Abschnitte: 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften)

Vorbeugung von Thromboembolien bei Patienten, die sich orthopädischen chirurgischen Eingriffen unterziehen

- Bei leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min): keine Dosisanpassung erforderlich. Eine engmaschige Überwachung wird jedoch empfohlen.
- Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kann die Pharmakokinetik von Bemiparin beeinflussen. Bei diesen Patienten sollte daher das individuelle Blutungs- und Thromboserisiko durch den Arzt abgeschätzt werden. In manchen Fällen muss die Dosierung möglicherweise angepasst werden. Auf der Grundlage derzeit verfügbarer pharmakokinetischer Daten (siehe Abschnitt 5.2) kann eine Verringerung der Dosis auf 2.500 IE Anti-Xa sc einmal täglich empfohlen werden. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen. Die Messung der maximalen anti-Xa-Werte etwa 4 Stunden nach der Verabreichung sollte erwogen werden.

Einschränkung der Leberfunktion

Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine Dosierungsanpassung von Bemiparin bei dieser Patientengruppe empfehlen zu können.

Art der Anwendung

Technik der subkutanen Injektion:

Die Fertigspritzen sind sofort gebrauchsfertig und dürfen vor der subkutanen Injektion nicht gereinigt werden. Wenn Ivor subkutan verabreicht wird, muss die Injektion in das subkutane Zellgewebe des anterolateralen oder posterolateralen Abdomens gegeben werden, und zwar abwechselnd auf der linken und rechten Seite. Die Nadel sollte vollständig senkrecht (nicht tangential) in den dicken Teil einer Hautfalte eingeführt werden, die dabei zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird; die Hautfalte sollte während der gesamten Injektion gehalten werden. Die Injektionsstelle nicht reiben.

In einigen Packungsgrößen ist die Fertigspritze mit einem Sicherheitssystem ausgestattet.

Fertigspritzen mit Sicherheitssystem sind nach der Injektion mit der Nadel abgewandt vom Anwender und anderen in der Nähe befindlichen Personen zu halten. Das Sicherheitssystem wird durch festes Drücken auf das Ende des Spritzenkolbens aktiviert. Eine Schutzhülse umgibt nun automatisch die Nadel; dabei signalisiert ein hörbares Klicken, dass das Sicherheitssystem aktiviert wurde.

Die Spritze ist sofort zu entsorgen, indem sie – mit der Nadel voran – in einen festen, verschließbaren Behälter geworfen wird. Den Deckel gut schließen und den Behälter für Kinder unzugänglich aufbewahren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder von Schweinen gewonnene Substanzen.

Vorgeschichte mit bestätigter oder vermuteter immunologisch vermittelter heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT) (siehe Abschnitt 4.4).

Aktive Hämorrhagie oder erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von gestörter Hämostase.

Schwere Funktionsstörungen von Leber oder Bauchspeicheldrüse.

Verletzungen oder Operationen des zentralen Nervensystems, der Augen oder Ohren innerhalb der letzten 2 Monate.

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), die einer durch Heparin verursachten Thrombozytopenie zugeschrieben werden kann.

Akute bakterielle Endokarditis und subakute Endokarditis.

Jegliche Organläsion mit hohem Blutungsrisiko (z.B. aktives Magengeschwür, Blutsturz, Hirnaneurysma oder zerebrale Tumore).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht intramuskulär anwenden.

Aufgrund des Risikos von Hämatomen bei der Verabreichung von Bemiparin sollte eine intramuskuläre Injektion von anderen Wirkstoffen vermieden werden.

Die Kinetik von Bemiparin kann bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) verändert sein. Regelmäßige Kontrollen werden für diese Patientengruppe empfohlen. Vor Einleitung der Behandlung sollte eine sorgfältige Abklärung des individuellen Blutungs- und Thromboserisikos der jeweiligen Patienten erfolgen. Bei leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) scheint keine Dosisanpassung erforderlich, doch ist Vorsicht geboten. (Siehe Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.)

Vorsicht ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz, unkontrollierter arterieller Hypertonie, gastroduodenalem Ulkus in der Vorgeschichte, Thrombozytopenie, Nieren- und/oder Harnleitersteinen, Gefäßerkrankungen der Choroidea und Retina oder anderen Organläsionen mit erhöhtem Risiko von Blutungskomplikationen sowie bei Patienten geboten, die sich einer Spinal- oder Epiduralanästhesie und/oder Lumbalpunktion unterziehen.

Bemiparin kann, wie andere niedermolekulare Heparine (LMWHs), die Nebennierensekretion von Aldosteron unterdrücken und somit zu Hyperkaliämie führen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose, mit erhöhtem Kaliumgehalt im Plasma oder Patienten, die kaliumsparende Arzneimittel einnehmen. Das Hyperkaliämierisiko erhöht sich offensichtlich mit der Behandlungsdauer, ist aber üblicherweise reversibel (siehe Abschnitt 4.8). Bei Risikopatienten sollten vor Beginn der Bemiparinbehandlung die Serumelektrolyte gemessen und danach regelmäßig überwacht werden, besonders, wenn die Behandlung länger als 7 Tage andauert.

Gelegentlich wurde eine leichte und vorübergehende Thrombozytopenie (HIT Typ I) zu Beginn der Therapie mit Heparin beobachtet, wobei aufgrund einer temporären Plättchenaktivierung Plättchenzählungen zwischen $100.000/\text{mm}^3$ und $150.000/\text{mm}^3$ auftraten (siehe Abschnitt 4.8). In der Regel treten keine Komplikationen auf, die Behandlung kann daher fortgesetzt werden.

In seltenen Fällen wurde eine schwere, antikörpervermittelte Thrombozytopenie (HIT Typ II) mit Plättchenzählungen von deutlich weniger als $100.000/\text{mm}^3$ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dieser Effekt tritt gewöhnlich innerhalb von 5 bis 21 Tagen nach Beginn der Behandlung auf; bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie in der Vorgeschichte kann er aber auch früher auftreten.

Es wird empfohlen, vor der Verabreichung von Bemiparin am ersten Behandlungstag und dann regelmäßig alle 3 bis 4 Tage sowie am Ende der Bemiparinbehandlung eine Plättchenzählung vorzunehmen. In der Praxis muss die Behandlung sofort abgebrochen und eine alternative Behandlung begonnen werden, wenn eine signifikant niedrigere Plättchenzählung (30 bis 50%) in Verbindung mit positiven oder unbekanntem Ergebnissen von in-vitro-Tests auf Antiplättchen-Antikörper bei Vorhandensein von Bemiparin, anderen niedermolekularen Heparinen (LMWHs) und/oder Heparinen vorliegt.

Wie bei anderen Heparinen wurden mit Bemiparin Fälle von kutaner Nekrose berichtet, denen manchmal Purpura oder schmerzhafte erythematöse Flecken vorausgingen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Bei Patienten, die sich einer Epidural- oder Spinalanästhesie oder einer Lumbalpunktion unterziehen, kann die prophylaktische Anwendung von Heparin in sehr seltenen Fällen mit epiduralen oder spinalen Hämatomen verbunden sein, die zu länger andauernder oder dauerhafter Lähmung führen können (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko erhöht sich durch die Verwendung eines Epidural- oder Spinalkatheters für die Anästhesie, durch die begleitende Anwendung von Arzneimitteln, welche die Hämostase beeinflussen, wie etwa nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel (NSAIDs), Plättchenhemmer oder Antikoagulantien (siehe Abschnitt 4.5) und durch traumatische oder wiederholte Punktionen.

Bei der Festlegung des Zeitraums zwischen der letzten Heparinanwendung in prophylaktischer Dosierung und dem Setzen oder Entfernen eines Epidural- oder Spinalkatheters sollten die Produktmerkmale und das Patientenprofil berücksichtigt werden. Die nächste Gabe von Bemiparin darf frühestens vier Stunden nach Entfernen des Katheters erfolgen. Die nächste Gabe sollte verschoben werden, bis der chirurgische Eingriff abgeschlossen ist.

Wenn ein Arzt beschließen sollte, eine Antikoagulationsbehandlung im Kontext einer Epidural- oder Spinalanästhesie vorzunehmen, ist äußerste Wachsamkeit geboten und häufige Überwachung angezeigt, um eventuelle Anzeichen und Symptome einer neurologischen Störung, wie etwa Rückenschmerzen, sensorische und motorische Beeinträchtigungen (Taubheitsgefühl und Schwäche in den unteren Gliedmaßen) und Dysfunktion von Darm oder Blase zu entdecken. Krankenschwestern/-pfleger sollten in der Erkennung solcher Anzeichen und Symptome geschult sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort das

medizinische Fachpersonal oder einen Arzt zu informieren, falls sie eines der oben beschriebenen Symptome bei sich beobachten.

Wenn Anzeichen oder Symptome von epiduralen oder spinalen Hämatomen vermutet werden, sollte umgehend eine Diagnose gestellt und eine entsprechende Behandlung, einschließlich Rückenmarksdekompression, eingeleitet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen von Bemiparin mit anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Die in diesem Abschnitt gelieferte Information wurde von den Daten abgeleitet, die über andere niedermolekulare Heparine (LMWHs) vorliegen.

Die begleitende Verabreichung von Bemiparin mit den folgenden Arzneimitteln ist nicht ratsam:

Vitamin-K-Antagonisten und andere Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure und andere Salicylate und NSAIDs, Ticlopidin, Clopidogrel und andere Plättchenhemmer, systemische Glucocorticoide und Dextran.

Alle diese Arzneimittel erhöhen die pharmakologische Wirkung von Bemiparin durch Störung seiner Wirkung auf die Gerinnung und/oder die Plättchenfunktion und Erhöhung des Blutungsrisikos.

Wenn die kombinierte Gabe sich nicht vermeiden lässt, sollte sie in jedem Fall im Rahmen einer sorgfältigen klinischen und labormäßigen Überwachung erfolgen.

Die kombinierte Gabe von Arzneimitteln, die die Serumkaliumkonzentration erhöhen, sollte nur unter einer sorgfältigen ärztlichen Überwachung erfolgen.

Eine Wechselwirkung von Heparin mit intravenösem Nitroglyzerin (die zu einer Minderung der Wirksamkeit führen kann) kann für Bemiparin nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien haben keinen Beweis für teratogene Effekte bei der Anwendung von Bemiparin erbracht (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen nur sehr wenige klinische Daten zur Anwendung von Bemiparin bei schwangeren Frauen vor. Jedenfalls ist bei der Verschreibung an schwangere Frauen Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob Bemiparin die Plazentaschranke überschreitet.

Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Informationen hinsichtlich der Frage vor, ob Bemiparin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Stillende Mütter, denen Ivor verabreicht werden muss, sollten daher möglichst nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist das Hämatom und/oder die Ekchymose an der Injektionsstelle. Diese tritt bei etwa 15% der mit Ivor behandelten Patienten auf.

Osteoporose wurde mit Heparin-Dauerbehandlungen in Zusammenhang gebracht.

Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und den folgenden Häufigkeitskriterien aufgelistet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Häufigkeit der mit Bemiparin berichteten Nebenwirkungen entspricht der von anderen niedermolekularen Heparinen (LMWHs) und ist wie folgt:

Systemorganklasse und Häufigkeit	Nebenwirkung
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</u> Häufig Gelegentlich Selten	Blutungskomplikationen (Haut, Schleimhäute, Wunden, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt), welche zu hämorrhagischer Anämie führen können Leichte und vorübergehende Thrombozytopenie (HIT Typ I) (siehe Abschnitt 4.4) Schwere Thrombozytopenie (HIT Typ II) (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Erkrankungen des Immunsystems:</u> Gelegentlich Selten	Kutane allergische Reaktionen (Urtikaria, Pruritus) Anaphylaktische Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Dyspnoe, Bronchospasmus, Glottisödem, Hypotonie, Urtikaria, Pruritus)
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</u> Häufigkeit nicht bekannt	Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Leber- und Gallenerkrankungen:</u> Häufig	Leichte und vorübergehende Erhöhung der Transaminasen (ASAT, ALAT) und Gamma-GT-Spiegel
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</u> Selten	Kutane Nekrosen an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</u> Sehr häufig Selten	Ekchymose an der Injektionsstelle Hämatome und Schmerzen an der Injektionsstelle Epidurale und spinale Hämatome nach einer Epidural- oder Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion. Diese Hämatome verursachten neurologische Störungen unterschiedlichen Grades, einschließlich länger andauernder oder dauerhafter Lähmung (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 4.9 Überdosierung

Blutungen sind das Hauptsymptom einer Überdosierung. Falls Blutungen auftreten, sollte die Behandlung mit Bemiparin je nach der Schwere der Hämorrhagie und der Höhe des Thromboserisikos abgebrochen werden.

Geringfügigere Hämorrhagien erfordern selten eine spezielle Behandlung. Im Falle von schweren Hämorrhagien ist möglicherweise die Anwendung von Protaminsulfat erforderlich.

Die Neutralisierung von Bemiparin durch Protaminsulfat wurde in *In-vitro*- und *In-vivo*-Systemen untersucht, um die Verringerung der Anti-Xa-Aktivität und die Auswirkungen auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) festzustellen. Protaminsulfat bewirkt in einer Dosierung von 1,4 mg Protaminsulfat je verabreichten 100 IE Anti-Xa eine partielle Abnahme der Anti-Xa-Aktivität, die 2 Stunden nach der intravenösen Anwendung anhält.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe, ATC-Code: B01AB12

Bemiparin Natrium ist ein niedermolekulares Heparin (LMWH), das durch Depolymerisierung von Heparin-Natrium aus Schweinedarmschleimhaut gewonnen wird. Sein mittleres Molekulargewicht beträgt etwa 3600 Dalton. Der Prozentsatz der Ketten mit einem Molekulargewicht unter 2000 Dalton ist kleiner als 35%. Der Prozentsatz der Ketten mit einem Molekulargewicht zwischen 2000 und 6000 Dalton liegt zwischen 50% und 75%. Der Prozentsatz der Ketten mit einem Molekulargewicht über 6000 Dalton ist kleiner als 15%.

Die Anti-Xa-Aktivität liegt zwischen 80 und 120 Anti-Xa IE pro mg, und die Anti-IIa-Aktivität liegt zwischen 5 und 20 Anti-IIa IE pro mg, im Verhältnis zu Trockensubstanz berechnet. Das Verhältnis Anti-Xa/Anti-IIa beträgt etwa 8.

In Tierstudienmodellen hat Bemiparin eine antithrombotische Aktivität und einen mäßigen hämorrhagischen Effekt gezeigt.

Bei Menschen hat Bemiparin seine antithrombotische Aktivität bestätigt, und in den empfohlenen Dosierungen verlängert es globale Gerinnungstests nicht signifikant.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bemiparin wurden durch Messung der Plasma-Anti-Xa-Aktivität mit Hilfe der amydotischen Methode ermittelt, basierend auf der Bezugsgröße nach dem Ersten Internationalen Referenzstandard für Niedermolekulare Heparine der WHO (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC).

Die Resorptions- und Eliminationsprozesse folgen einer linearen Kinetik erster Ordnung.

Resorption

Bemiparin Natrium wird nach subkutaner Injektion schnell resorbiert, und die Bioverfügbarkeit wird auf 96% geschätzt. Der maximale Anti-Xa-Effekt im Plasma bei prophylaktischen Dosierungen von 2500 IE und 3500 IE tritt 2 bis 3 Stunden nach der subkutanen Injektion von Bemiparin auf, mit Spitzenaktivitäten im Bereich von 0,34 (\pm 0,08) bzw. 0,45 (\pm 0,07) IE Anti-Xa/ml. Anti-IIa-Aktivität wurde bei diesen Dosierungen nicht beobachtet. Der maximale Anti-Xa-Effekt im Plasma bei Behandlungsdosierungen von 5000 IE, 7500 IE, 10.000 IE und 12.500 IE tritt 3 bis 4 Stunden nach der subkutanen Injektion von Bemiparin auf, mit Spitzenaktivitäten im Bereich von 0,54 (\pm 0,06), 1,22 (\pm 0,27), 1,42 (\pm 0,19) bzw. 2,03 (\pm 0,25) IE Anti-Xa/ml. Eine Anti-IIa-Aktivität von 0,01 IE/ml wurde bei Dosierungen von 7500 IE, 10.000 IE und 12.500 IE beobachtet.

Elimination

Bemiparin hat im Dosierungsbereich von 2500 IE bis 12.500 IE eine ungefähre Halbwertszeit zwischen 5 und 6 Stunden und sollte daher einmal täglich verabreicht werden.

Hinsichtlich Plasmaproteinbindung, Biotransformation und Ausscheidung von Bemiparin bei Menschen sind derzeit keine Daten verfügbar.

Ältere Patienten: Die pharmakokinetische Analyse einer klinischen Studie mit gesunden jungen Probanden und mit älteren Studienteilnehmern (>65 Jahre) ergab bei normaler Nierenfunktion keine signifikanten Unterschiede des kinetischen Profils von Bemiparin zwischen jüngeren und älteren Personen.

Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung sowie 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die pharmakokinetische Analyse einer klinischen Studie mit jungen und älteren Studienteilnehmern sowie solchen mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 ml/min), in welcher mehrere prophylaktische Dosen (3500 IE/24 h) und eine therapeutische Einmaldosis (115 IE/kg) von Bemiparin verabreicht wurden, ergab eine Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und den meisten pharmakokinetischen Parametern der Anti-Xa-Aktivität. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Bemiparin-Exposition (basierend auf der AUC der Anti-Xa-Aktivität) in der Gruppe der Probanden mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) im Vergleich zu den übrigen Gruppen signifikant höher war.

Außerdem wurden pharmakokinetische Simulationen durchgeführt, um das Bemiparin-Profil nach Verabreichung einer täglichen Dosis Bemiparin an 10 aufeinanderfolgenden Tagen zu erheben. Die simulierte mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität (A_{max}) nach 10 prophylaktischen Dosen (3500 IE/24 h) lag in allen Gruppen zwischen 0,35 und 0,60 IE Anti-Xa/ml, wobei ein Studienteilnehmer aus der Gruppe mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) nach der zehnten Dosis einen A_{max} -Wert von 0,81 IE Anti-Xa/ml aufwies. Bei Simulation einer Dosisreduktion auf 2500 IE/24 h prognostizierte das Modell für alle Probanden der Gruppe mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion A_{max} -Werte unterhalb von 0,60 IE Anti-Xa/ml (mittlere A_{max} =0,42 IE Anti-Xa/ml). Weiters lag die prognostizierte mittlere A_{max} nach 10 therapeutischen Dosen (115 IE/kg/24 h) in allen Gruppen zwischen 0,89 und 1,22 IE Anti-Xa/ml; ein Proband aus der Gruppe mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung zeigte jedoch nach der letzten Verabreichung eine A_{max} =2,09 IE Anti-Xa/ml. Bei Simulation einer Dosisanpassung auf 75% der therapeutischen Dosis (86,25 IE/kg/24 h) wurde für den erwähnten Probanden eine A_{max} von 1,60 IE Anti-Xa/ml

prognostiziert; gleichzeitig blieb die mittlere A_{\max} (0,91 IE Anti-Xa/ml) der Gruppe mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion innerhalb des Bereichs, der für die übrigen Gruppen ohne Dosisanpassung beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Studien zur akuten und chronischen Toxizität nach subkutaner Anwendung von Bemiparin bei Tieren haben sich Veränderungen gezeigt, die im Wesentlichen aus reversiblen, dosisabhängigen hämorrhagischen Läsionen an der Injektionsstelle bestehen. Es wird angenommen, dass derartige Veränderungen aus einer übermäßigen pharmakologischen Aktivität resultieren.

In den mit Bemiparin zwischen Tag 6 und 18 der Trächtigkeit durchgeführten Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen ergab sich keine Mortalität bei weiblichen, mit Bemiparin behandelten Tieren. An klinischen Symptomen wurden vor allem subkutane Hämatome, die auf den pharmakologischen Effekt der Testsubstanz zurückzuführen waren, festgestellt. Die Untersuchung der Föten ergab keine mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden embryotoxischen Effekte – es wurden weder äußerliche Veränderungen noch solche des Skeletts oder der inneren Organe festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Ivor sollte unmittelbar nach dem ersten Öffnen angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,2 ml Lösung in Fertigspritzen (Typ I Glas) mit einem Kolbenstab (Polypropylen), einem Gummikolbenstopfen (Chlorbutyl) und einer Injektionsnadel (rostfreier Stahl). Packungen von 2, 6, 10, 30 und 100 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Behältnis für eine Einzeldosis. Nicht verwendeten Inhalt entsorgen. Nicht verwenden, wenn das Schutzbehältnis geöffnet wurde oder beschädigt ist. Nur klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung ohne sichtbare Partikel verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG
ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
Via Complutense 140
Alcalá de Henares
28805 MADRID - SPANIEN

8. ZULASSUNGSNUMMER
1-24672

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

10. STAND DER INFORMATION
Mai 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.