1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas
HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC).

Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.
Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.

Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

4.2 Posología y forma de administración

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Adultos:

Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:

La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico.
El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:

En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI.

Niños: HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

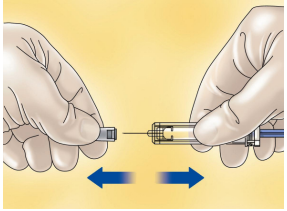
Ancianos: No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes.

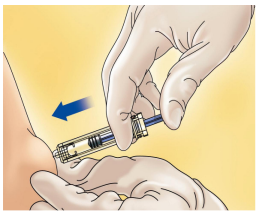
Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea:

Debe seguir estos pasos:

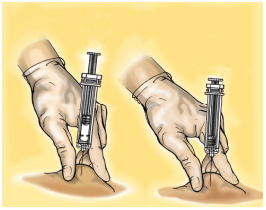
- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de Hibor.
- La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona.
- Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho.
- Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR.



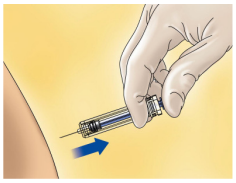
- Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada.
- La jeringa precargada ya está lista para su uso.
- Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



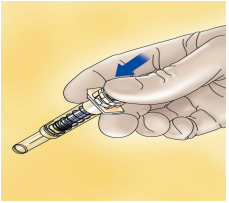
- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue.
- Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90º.
- Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo.



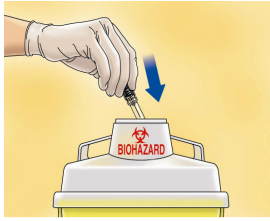
- Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector.



- Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.



Advertencias:

- El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa.
- La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente.
- No reutilice la protección de la aguja tras la inyección.
- La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente.
- No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina o sustancias de origen porcino.

Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4).
Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.

Trastorno grave de la función hepática o pancreática.

Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.

Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina.

Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta.

Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No administrar por vía intramuscular.

Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.

Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.

Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm^3 y 150.000/mm^3 debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.

En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/ mm^3 (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Por ello, antes comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento**.** En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En

tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8*)*. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5*)*, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular.

No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos:

Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina (ver sección 5.3). No se dispone de datos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes.

Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia: No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemiparina en la leche materna. Por lo tanto, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, se les recomendará que eviten la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR.

La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas.

Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
- Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy raras (< 1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

4.9 Sobredosis

El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemiparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis.

Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina.

La neutralización de bemiparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema *in-vitro* e *in-vivo,* con el objeto de observar la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos.

Bemiparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75%, y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%.

Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8.

En modelos de experimentación animal, bemiparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico.

En humanos, bemiparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de bemiparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC).

Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1.

<u>Absorción</u>: tras la inyección por vía sc, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%. El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemiparina, alcanzando valores de 0,34 ± (0,08) y 0,45 ± (0,07) UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se

observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemiparina, alcanzando valores de 0,54 ± (0,06), 1,22 ± (0,27), 1,42 ± (0,19) y 2,03 ± (0,25) UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de 0,01 UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI.

Eliminación: bemiparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día.

Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos de bemiparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemiparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Estos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada.

Estudios de toxicidad en la reproducción realizados con bemiparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemiparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuíbles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.
Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30º C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml de solución. Envases de 2, 10, 30 y 50.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Envase para un sólo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.
Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HIBOR 2.500 UI	Nº de registro: 61.908
HIBOR 3.500 UI	Nº de registro: 61.907

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

16 de abril de 1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2013