FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFATINAL 5.000 UI.
AFATINAL 7.500 UI.
AFATINAL 10.000 UI.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bemiparina sódica: 25.000 UI (anti Factor Xa*) por 1 ml de solución inyectable.

(Equivalente a: 5.000 UI (anti Factor Xa) por jeringa precargada de 0,2 ml
7.500 UI (anti Factor Xa) por jeringa precargada de 0,3 ml
10.000 UI (anti Factor Xa) por jeringa precargada de 0,4 ml

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular.

Para excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringas precargadas.
(Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar.

4.2. Posología y forma de administración

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular

Adultos:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda:

AFATINAL debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa) y >70 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa). En pacientes de > 100 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml.

Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de AFATINAL, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede

interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses.

En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar AFATINAL a la dosis fija de 3.500 UI/día hasta un máximo de tres meses.

Niños: La seguridad y la eficacia de bemiparina en niños no han sido establecidas, por lo que no se recomienda su utilización en niños.

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:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección subcutánea. La administración de AFATINAL por vía sc se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, alternativamente en el lado derecho e izquierdo. La aguja debe introducirse de forma completa, perpendicularmente y no tangencialmente, en el espesor de un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, y debe mantenerse durante toda la inyección. No se debe frotar la zona de inyección.

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 4.4: *Advertencias y precauciones especiales de empleo).*

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).

En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

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 (los niveles de anti Xa deberían ser monitorizados de forma regular en pacientes con daño severo de la función 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 en aquéllos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible. 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 4.8*: Reacciones adversas*). 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 4.8: *Reacciones adversas*). 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 de 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 4.8: *Reacciones adversas*). 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 4.8: *Reacciones Adversas*). 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 4.5: *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), 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 heparina 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 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

Las interacciones de bemiparina con otros fármacos no se han investigado, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras HBPMs.

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 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción con bemiparina. Los estudios realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de HBPMs (ver 5.3*: Datos preclínicos sobre seguridad*).
No hay datos para evaluar el posible efecto teratogénico o fetotóxico de bemiparina en mujeres embarazadas, por lo que el riesgo potencial en humanos es desconocido. Por lo tanto, no se recomienda su utilización durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Bemiparina no influye sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa o de precisión.

4.8 Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente en los pacientes tratados con AFATINAL es el hematoma y/o la equimosis en el lugar de la inyección (15%).

Se ha asociado la aparición de osteoporosis con tratamientos a largo plazo con heparinas.

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

Muy frecuentes (≥1/10):	Equímosis en el lugar de la inyección
Frecuentes (>1/100 y < 1/10):	Hematoma en el lugar de la inyección y dolor. Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital). Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (AST, ALT) y gamma-GT.
Ocasionales (>1/1000 y < 1/100):	Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito). Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver 4.4: *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
Raras (<1/1000):	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito). Trombocitopenia grave (tipo II) (ver 4.4: *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver 4.4: *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
Muy raramente, se han comunicado casos de hematomas espinales y epidurales asociados al uso profiláctico de heparina en el contexto de un procedimiento anestésico epidural o espinal y de una punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver 4.4*: Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

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

Clasificación farmacoterapéutica: B01A2. Anticoagulantes inyectables.
Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): B01AB12 - Antitrombóticos (grupo heparinas).

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, frente 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.

Absorción: 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 preclínicos de bemiparina no revelan riesgos especiales en humanos basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis única y repetidas y genotoxicidad.

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, se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada.

No se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción ni de carcinogénesis con bemiparina. Estudios de toxicidad en la reproducción, previamente publicados, realizados con otras HBPMs en ratas y conejos gestantes no indicaron efectos dañinos directos o indirectos con respecto a demostrar evidencia experimental de trastornos en la fertilidad, toxicidad embrio-fetal o alteración del desarrollo peri y post-natal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

AFATINAL no debe mezclarse con otras soluciones para inyección y/o infusión.

6.3 Período de validez

24 meses.
Una vez abierto AFATINAL debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25º C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de caucho-clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml, 0,3 ml y 0,4 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10 y 30 jeringas

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

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. Cualquier porción no utilizada del producto y las agujas se eliminarán conforme establezca la normativa local vigente al respecto.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AFATINAL 5.000 UI	Número de registro: 68.452
AFATINAL 7.500 UI	Número de registro: 68.453
AFATINAL 10.000 UI	Número de registro: 68.454

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN
Febrero 2007

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO