



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BEMIPARINA

HIBOR 3.500 UI ANTI Xa/0,2 mL. SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA
PRELLENADA. PB 1.123/19

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

SUBCUTÁNEA (SC)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Sangre y órganos hematopoyéticos. Antitrombóticos, heparina. Bemiparina.

Código ATC: B01AB12.

3.1. Farmacodinamia

Bemiparina sódica es una heparina de bajo peso molecular (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 test globales de coagulación.

3.2. Farmacocinética

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 (siglas en inglés *low-molecular-weight heparin*); NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*), es una entidad que establece estándares internacionales para fármacos biológicos.

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.

Insuficiencia renal

Los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en jóvenes, ancianos y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 mL/min), en el que se utilizaron dosis profilácticas múltiples (3.500 UI/24 h) y terapéuticas únicas (115 UI/kg) de bemiparina, mostró una correlación entre el aclaramiento de creatinina y la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de actividad anti-Xa. Asimismo, se evidenció que la exposición a bemiparina (basada en el AUC de la actividad anti-Xa) se encontró significativamente elevada en el grupo de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) con respecto al resto de grupos de voluntarios.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (> 65 años) muestran que no existen diferencias significativas en el perfil farmacocinético de bemiparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal.

3.3. Información preclínica 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 atribuibles 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.

4. INDICACIONES

Prevención de las trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, en pacientes sometidos a cirugía abdominal.

Prevención de la coagulación del circuito de hemodiálisis.

Prevención de las trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, durante el postoperatorio de pacientes sometidos a artroplastia total de cadera o artroplastia total de rodilla.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

2.500 UI vía subcutánea dosis única diaria.

En hemodiálisis:

Pacientes < 60 Kg/peso: 2.500 UI (dosis única) en la rama arterial del circuito antes de iniciar la sesión.

Pacientes > de 60 Kg/peso: 3.500 UI.

Prevención de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, durante el postoperatorio de pacientes sometidos a artroplastia total de cadera

3.500 UI vía subcutánea en dosis única diaria (0,2 mL) con inicio 2 a 4 horas antes de la cirugía, durante el postoperatorio inmediato o a las 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica.

Prevención de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, durante el postoperatorio de pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla

3.500 UI vía subcutánea en dosis única diaria (0,2 mL) con inicio a las 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Para dosis diarias de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 mL/min): Los limitados datos disponibles sugieren que no se requiere ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.

Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Para dosis diarias de bemiparina 3.500 UI en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 80 mL/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2.500 UI SC. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.

Insuficiencia hepática

No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Técnica de la inyección subcutánea; se debe seguir estas indicaciones:

Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración del producto.

La administración del producto 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 del producto.

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 90°.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital).

Poco frecuentes: Trombocitopenia transitoria leve (tipo I).

Raras: Trombocitopenia grave (tipo II).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).

Raras: Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Hiperpotasemia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Necrosis cutánea en el lugar de la inyección.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección.

Raras: 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.

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

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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, trombolíticos, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/Inicia potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetaria, 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.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las heparinas de bajo peso molecular no deben ser intercambiadas, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación.

No administrar por vía intramuscular.

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

Cuando se administran dosis de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 mL/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Cuando se administran dosis de bemiparina 3.500 UI, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina $30 - 80$ mL/min) no parece necesario un ajuste de la dosis, aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.

Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, 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.

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 $100.000/\text{mm}^3$ y $150.000/\text{mm}^3$ debido a una activación plaquetaria temporal. 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

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

recuentos de plaquetas claramente inferiores a $100.000/\text{mm}^3$. 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 o 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. 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. 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, 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Debe tener precaución en pacientes sometidos a anestesia espinal/peridural, procedimiento de revascularización por vía percutánea, alteraciones de la hemostasis, historia de úlcera péptica, accidente isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética, neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente. Control de los valores de plaquetas antes, durante y al finalizar el tratamiento

8.2. Embarazo

Los datos clínicos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas son escasos. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de bemiparina en la leche materna. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Con el uso de la bemiparina no se han evidenciado efectos negativos directos sobre la fertilidad. Sin embargo, se recomienda consultar con un médico antes de su utilización.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del producto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes.

Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH).

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 gastroduodenal activa, evento cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales)

Endocarditis infecciosa aguda.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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.

10.2. Tratamiento

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 raras veces 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: SC. Línea arterial del circuito de hemodiálisis.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe administrarse bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo, cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Enero de 2023