

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hepadren 1.000 UI anti Xa/ml de solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bemiparina sódica: 3.500 UI (anti Factor Xa*) por vial de 3,5 ml

Bemiparina sódica: 2.500 UI (anti Factor Xa*) por vial de 2,5 ml

(equivalentes a 1.000 UI (anti Factor Xa*) por ml de solución inyectable).

- * 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 consultar la lista de completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

(solución incolora ó ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 una de estas especialidades farmacéuticas.

Posología

Adultos:

Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI (1 vial de 2,5 ml), mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI (1 vial de 3,5 ml).

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.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Hepadren en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración

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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Hipersensibilidad a la 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.

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. 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

(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 $100.000/\text{mm}^3$ (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 comenzar la administración de bempiparina, 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 bempiparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bempiparina, 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, debiendo de transcurrir al menos doce horas para las HBPMs. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de bempiparina. 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

No se han realizado estudios de interacciones.

No se recomienda la administración concomitante de bempiparina 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 realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina (ver 5.3: *Datos preclínicos sobre seguridad*). Los datos clínicos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas son escasos. 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 sobre la excreción de bemiparina en la leche materna. La absorción oral de bemiparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar Hepadrena mujeres lactantes, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hepadren sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican por la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas.

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del		Hematoma en el lugar de la	Trombocitopenia transitoria leve	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver	

sistema linfático		inyección y dolor. Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital).	(tipo I) (ver sección 4.4)	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 (AST, ALT) y gamma-GT.			
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 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.	

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

El síntoma clínico principal de sobredosis 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: Agentes antitrombóticos, grupo de la heparina, código ATC: B01AB12.

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 $0,34 \pm (0,08)$ y $0,45 \pm (0,07)$ 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 $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ y $2,03 \pm (0,25)$ 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 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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.

En los estudios de toxicidad en la reproducción realizados con bemiparina en ratas y conejos gestantes entre los días 6 y 18 de la gestación, bemiparina no indujo mortalidad alguna entre las hembras tratadas. La principal manifestación clínica que se registró en los animales tratados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuidos a la actividad farmacológica de la sustancia de ensayo. El examen de los fetos no reveló indicios de toxicidad embriofetal ni alteraciones externas, esqueléticas o viscerales atribuibles al tratamiento.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto Hepadren debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales (vidrio Tipo I) con tapón de caucho-clorobutilo y cápsula rebordeadora de aluminio, conteniendo 2,5 y 3,5 ml de solución. Envases de 1 y 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Envase para un sólo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el vial está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora ó ligeramente amarillenta, 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 a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GINELADIUS, S.L.
Rufino Gonzalez, 50
28037– Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2010