

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Phivor 3.500 UI anti Xa/0,2 ml de solución inyectable en jeringas precargadas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bemiparina sódica: 3.500 UI (anti Factor Xa*) por jeringa precargada de 0,2 ml (equivalente a 17.500 UI (anti Factor Xa*) por mililitro 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 completa de excipientes ver sección 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

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

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.

Posología

Adultos

Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía ó 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 período 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 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.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Phivor en niños debido a la ausencia de datos.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis; si la función renal está alterada ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal:

(Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica

- Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min): no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min): la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. Los médicos deben valorar el riesgo individual de hemorragias y trombosis en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los limitados datos farmacocinéticos (ver sección 5.2), puede recomendarse una reducción de la dosis hasta 2,500 UI anti-Xa una vez al día. 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.

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 Phivor 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.

En algunos tamaños de envase, la jeringa precargada puede ser combinada con un dispositivo de seguridad.

Para jeringas con dispositivo de seguridad la aguja debe ser orientada lejos de usted y de cualquiera que esté presente. El sistema de seguridad se activa presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se producirá un click audible que confirma la activación del dispositivo.

Inmediatamente, la jeringa debe ser desechada arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro). La tapa del contenedor debe estar bien cerrada y el contenedor fuera del alcance de los niños.

4.3. Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad a la heparina o sus derivados, incluidas otras heparinas de bajo peso molecular, 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 durante los 2 últimos 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.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) puede verse afectada la cinética de bemiparina. En esta población se aconseja seguimiento clínico regular. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse un seguimiento cuidadoso del riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se recomienda precaución (Ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

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 (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/mm³ y 150.000/mm³ 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 $100.000/\text{mm}^3$ (ver sección 4.8). Este efecto suele aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque puede 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 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. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de bemiparina. 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. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina (ver sección 5.3). 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. Por lo tanto, cuando sea necesario administrar Phivor a mujeres lactantes, se les recomendará que eviten la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente en los pacientes tratados con Phivor 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.

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

- 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).

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 ($\geq 1/10$)	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		Complicaciones hemorrágicas	Trombocitopenia transitoria leve	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver	

sistema linfático		(piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica.	(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 (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)	
--	--	--	--	---	--

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 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: 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.

Ancianos: los resultados de los análisis farmacocinéticos de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (>65 años) demuestran que no existen diferencias significativas en el perfil cinético de bemiparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal.

Insuficiencia renal: (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) 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.

Por otro lado, se realizaron simulaciones farmacocinéticas para evaluar el perfil de bemiparina tras la administración de diez dosis diarias consecutivas. El promedio de la actividad anti-Xa máxima (Amax) simulada tras 10 dosis profilácticas (3.500 UI/24 h) se encontraba en todos los grupos entre 0,35 y 0,60 UI anti-Xa/ml; no obstante, en el grupo de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) un sujeto presentó un valor de Amax de 0,81 UI anti-Xa/ml tras la décima dosis. Al simular una reducción de dosis a 2.500 UI/24 h, el modelo predijo valores de Amax menores de 0,60 UI anti-Xa/ml (valor medio de Amax= 0,42 UI anti-Xa /ml) para todos los voluntarios del grupo de insuficiencia renal grave. Por otra parte, las medias estimadas de Amax tras 10 dosis terapéuticas (115 UI/kg/24 h) se situaron entre 0,89 y 1,22 UI anti-Xa/ml en todos los grupos; igualmente, un voluntario del grupo de insuficiencia renal grave presentó un valor de Amax superior a 2,09 UI anti-Xa/ml tras la última administración. Cuando se simuló el ajuste a un 75% de la dosis terapéutica (86,25 UI/kg/24 h) se predijo una Amax para dicho voluntario de 1,60 UI anti-Xa/ml, y al mismo tiempo la Amax media (0,91 UI anti-Xa/ml) del grupo de insuficiencia renal grave se mantuvo dentro del rango observado para el resto de los grupos sin ajuste de dosis.

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. Estas alteraciones se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada.

En los estudios de toxicidad en la reproducción, realizados con bemiparina en ratas y conejos 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

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

6.3. Periodo de validez

24 meses.

Una vez abierto Phivor debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de caucho clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml de solución. Envases de 2, 10, 30 y 100 jeringas.

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 envase protector 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 con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GINELADIUS, S.L.

C/ Rufino González 50, 28037 Madrid - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phivor 3.500 UI

Nº de registro: 63.004

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

9 de Marzo de 2000.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023