

HIBOR[®]

EMS S/A.

Solução Injetável

2.500 UI

3.500 UI

5.000 UI

7.500 UI

10.000 UI

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HIBOR®

bemiparina sódica

APRESENTAÇÕES

2.500 UI Caixa com 02 e 10 seringas preenchidas de 0,2 mL da solução injetável
3.500 UI Caixa com 02 e 10 seringas preenchidas de 0,2 mL da solução injetável
5.000 UI Caixa com 02 e 10 seringas preenchidas de 0,2 mL da solução injetável
7.500 UI Caixa com 02 e 10 seringas preenchidas de 0,3 mL da solução injetável
10.000 UI Caixa com 02 e 10 seringas preenchidas de 0,4 mL da solução injetável

USO INJETÁVEL (via subcutânea)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa de **HIBOR®** 2.500 UI contém:

bemiparina sódica.....2.500 UI (anti-Xa**)

Veículo* q.s.p..... 0,2 mL

*Veículo: água para injetáveis

Cada seringa de **HIBOR®** 3.500 UI contém:

bemiparina sódica3.500 UI (anti-Xa**)

Veículo* q.s.p. 0,2 mL

*Veículo: água para injetáveis

Cada seringa de **HIBOR®** 5.000 UI contém:

bemiparina sódica5.000 UI (anti-Xa**)

Veículo* q.s.p. 0,2 mL

*Veículo: água para injetáveis

Cada seringa de **HIBOR®** 7.500 UI contém:

bemiparina sódica7.500 UI (anti-Xa**)

Veículo* q.s.p. 0,3 mL

*Veículo: água para injetáveis

Cada seringa de **HIBOR®** 10.000 UI contém:

bemiparina sódica 10.000 UI (anti-Xa**)

Veículo* q.s.p. 0,4 mL

*Veículo: água para injetáveis

**Atividade aproximada do Fator anti-X ativado (anti-Xa) em unidades internacionais (UI).

II) INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

HIBOR® (bemiparina sódica) é indicado na:

Prevenção da doença tromboembólica em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica e geral.

Prevenção da doença tromboembólica em pacientes não cirúrgicos de moderado a alto risco.

Prevenção da coagulação no circuito extracorpóreo durante a hemodiálise.

Prevenção secundária de tromboembolismos venosos recorrentes em pacientes com trombose venosa profunda e fatores de risco transitórios.

Tratamento da trombose venosa profunda estabelecida, com ou sem embolismo pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CIRÚRGICOS

Artroplastia do joelho

Navarro-Quilis e colaboradores realizaram um estudo randomizado, multicêntrico, controlado, sequencial, duplo-cego, em 381 pacientes submetidos à artroplastia primária total do joelho. Esses pacientes foram

designados para receber injeções subcutâneas de 3.500 UI de bemiparina (primeira dose: 6 horas após a cirurgia), ou 40mg de enoxaparina (primeira dose: 12 h antes da cirurgia), seguida por aplicações diárias por 10 ± 2 dias, visando à profilaxia de tromboembolismo venoso. O objetivo primário de eficácia foi avaliado através da ocorrência de tromboembolismo venoso até o 10º dia (± 2 dias) do período pós-operatório, trombose venosa profunda (confirmada por venografia bilateral), trombose venosa profunda sintomática (documentada) e/ou embolia pulmonar sintomática documentada. O objetivo primário de segurança foi hemorragia grave. Oitenta e sete por cento de todos os pacientes foram avaliados quanto à eficácia. A incidência de tromboembolismo venoso foi de 32,1% no grupo de bemiparina e de 36,9% no grupo da enoxaparina. A diferença de risco absoluto foi 48% a favor da bemiparina (95% de Intervalo de Confiança, -15,1% a 5,6%. Valor de P - não inferioridade: 0,02; Valor de P = superioridade: 0,36). A incidência da trombose venosa profunda proximal foi de 1,8% no grupo que recebeu bemiparina e 4,2% no grupo da enoxaparina. Seis pacientes apresentaram hemorragia (3 em cada grupo). Não houve nenhuma morte durante o estudo.

Este estudo demonstrou que a bemiparina iniciada no período pós-operatório é tão eficaz e segura quanto a enoxaparina iniciada antes da cirurgia na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à substituição total do joelho.

Ref: Navarro-Quilis A et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2003, 1: 425-432.

Artroplastia do Quadril

Planés e colegas avaliaram a eficácia e a segurança de bemiparina administrada na dose diária de 3.500 UI (40 mg), com a profilaxia sendo iniciada 6 horas após a cirurgia de substituição total do quadril. Cinquenta e sete pacientes foram avaliados por flebografia bilateral dos membros inferiores 10 dias após a cirurgia. A incidência de trombose venosa profunda na série foi de 7% (Intervalo de Confiança de 95%: 0,4-13,7). Em três pacientes (5%) a trombose venosa profunda foi proximal (Intervalo de Confiança de 95%; 0-11,1). Não foi observado nenhum episódio de hemorragia grave. A incidência de hematoma na ferida operatória foi baixa e nenhum paciente necessitou de nova cirurgia. A taxa de hemorragia pós-operatória foi semelhante à usualmente relatada quando heparina de baixo peso molecular é empregada na cirurgia do quadril. A conclusão dos autores foi que a trombopprofilaxia em cirurgia ortopédica com bemiparina iniciada 6 horas após a cirurgia demonstrou-se segura e eficaz.

Ref: Planès A, Vochelle N, González De Suso MJ, Claracq JP. Prophylactic antithrombotic therapy after orthopedic surgery with bemiparin, a second-generation low molecular weight heparin. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2001 Jun-Jul;48(6):258-63.

Cirurgia Geral

Em um estudo multicêntrico, prospectivo, duplo-cego, aleatório realizado em pacientes de risco baixo a moderado, que foram submetidos à cirurgia abdominal eletiva, 166 pacientes foram avaliados, dos quais 84 receberam profilaxia de tromboembolismo venoso com bemiparina 2.500 UI ao dia, administrada após a cirurgia, durante sete dias, e 82 pacientes receberam HNF 5.000 UI 2 vezes ao dia após a cirurgia, durante sete dias. Não houve casos de trombose venosa periférica, tromboembolismo pulmonar ou mortes entre os pacientes avaliados. A necessidade de transfusão, de intervenção cirúrgica, e a incidência de hematomas foram significativamente menores no grupo de tratamento com bemiparina.

Ref: Moreno González E, Fontcuberta J, de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. EMRO1 (Grupo Estudio Multicentrico RO-11). Hepatogastroenterology 1996; 43: 744-7.

TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES NÃO-CIRÚRGICOS

Em um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, aberto, não-aleatório, 297 pacientes com risco moderado a alto de tromboembolismo venoso, hospitalizados em 13 centros na Espanha foram avaliados. Os pacientes receberam bemiparina subcutânea na dose de 2.500 UI (se risco moderado), e de 3.500 UI (se risco alto), ambos em uma única dose diária.

A razão mais frequente da internação hospitalar foi cardiopatia (31,7%), seguida por doença pulmonar (21,4%) e doenças infecciosas em geral (19,9%). Os fatores de risco de tromboembolismo venoso mais comuns foram: idade avançada (97,3%), imobilização (80,5%) e insuficiência cardíaca (41,1%).

Durante a internação, ocorreu apenas um caso (0,3%) de complicação tromboembólica (tromboembolismo pulmonar diagnosticado por cintilografia). A maioria dos pacientes (80,8%) não apresentou nenhuma

complicação devido ao tratamento profilático. No restante, a maior parte das complicações foi de menor grau, sendo a mais comum (14,3%) discreta equimose no local da injeção. Houve 3% de sangramento grave, majoritariamente de origem do trato digestivo e em pacientes com múltiplas comorbidades. Apenas 0,7% apresentaram trombocitopenia leve ou moderada associada com o tratamento. Não houve casos graves de trombocitopenia induzida por heparina. Os autores concluíram que a bemiparina é eficaz e segura na prevenção em pacientes não-cirúrgicos com risco moderado a elevado de tromboembolismo venoso.

Ref: Miras-Parra F, Navascués-Martínez E, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E. Utilisation and safety of BEMIPARIN, a low-molecular-weight heparin, in medical patients. Clin Drug Investig 2005; 25: 463-472.

PREVENÇÃO DA COAGULAÇÃO NO CIRCUITO EXTRACORPÓREO DURANTE A HEMODIÁLISE

Os efeitos anticoagulantes de duas heparinas de baixo peso molecular, tinzaparina sódica e bemiparina sódica, foram comparadas durante duas sessões de diálise (a primeira com tinzaparina, e a segunda com bemiparina), em dez pacientes crônicos. Antes da primeira sessão, os pacientes receberam aplicação de 3.500 UI de tinzaparina, a cada sessão, por duas semanas. Após a primeira sessão-estudo de diálise (SD1, com aplicação de tinzaparina), os pacientes passaram a receber tromboprofilaxia com 3.500 UI de bemiparina durante duas semanas, sendo então realizada a segunda sessão-estudo de diálise (SD2, com bemiparina). As amostras de sangue para a medição de TP, TTPA, e atividade anti-Xa foram colhidas antes das sessões-estudo (amostra 0) e novamente às duas e quatro horas após o início de diálise (amostras de 2h e 4h, respectivamente) à cada sessão. Os valores de TP não mostraram nenhuma mudança entre as sessões SD1 e SD2, mas os valores do TTPA se mostraram significativamente mais elevados nas amostras de 2 h e de 4 h da sessão SD1, quando comparados com os valores correspondentes das amostras de SD2 ($p < 0,005$). A atividade anti-Xa foi maior nas 2h e 4h em amostras da sessão SD2 em relação ao SD1 ($p = 0,005$ e $p = 0,012$, respectivamente).

Em quatro horas, apenas os pacientes que receberam bemiparina mantiveram uma atividade média anti-Xa superior a 0,40 UI / mg (média de 0,51 +/- 0,76). No entanto, a formação de fibrina/coágulos no circuito extracorpóreo durante cada período de estudo não diferiu significativamente entre as sessões. A conclusão dos autores foi de que o perfil anticoagulante da bemiparina de sódio é superior ao da tinzaparina no tratamento de hemodiálise.

Ref: Christidou FN et al. Comparison of two low-molecular weight heparins (LMWHs), tinzaparin and bemiparin, during hemodialysis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2005 Jul;43(7):335-8. PMID: 16035376

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE TROMBOEMBOLISMOS VENOSOS RECORRENTES EM PACIENTES COM TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E FATORES DE RISCO TRANSITÓRIOS

Santamaría e sua equipe realizaram um estudo observacional multicêntrico, prospectivo, aberto, não aleatório em 601 pacientes de 54 centros na Espanha. Destes, 583 foram avaliáveis quanto à segurança, e 546 quanto à eficácia (intenção de tratar). O tratamento de 74,4% dos pacientes foi ambulatorial, enquanto que 25,6% receberam tratamento hospitalar. Dentre medidas de desfecho, foram incluídos os eventos adversos durante o tratamento inicial do tromboembolismo venoso com bemiparina (coortes de ambatório x de internação) e tratamento a longo prazo (coorte de bemiparina x coorte de antagonistas da vitamina K). Durante o tratamento inicial, houve recorrência do tromboembolismo venoso documentado em 0,2% dos pacientes (1/564; intenção de tratar): 0% no regime ambulatorial contra 0,7% (1/142) dos internados ($p = 0,26$).

Durante o período de seguimento, subsequente ao tratamento agudo, dois pacientes sem profilaxia secundária apresentaram recorrência do tromboembolismo venoso.

As incidências de tromboembolismo venoso recorrente, de mortalidade e de hemorragia grave foram similares nos pacientes idosos e nos obesos, em comparação com todos os outros pacientes do estudo.

A incidência de sangramentos foi de 1,9% (11/583), tendo ocorrido 1 caso de hemorragia grave, duas mortes, e um caso de trombocitopenia. No seguimento, houve 4 casos de hemorragia grave (3 com anticoagulante oral, 1 com bemiparina, e 1 sem profilaxia).

Evento	BEMIPARINA (n= 279)	ACO (n = 116)	Diferença (IC 95%)	Valor de p
Sangramento total	1,4 % (4)	5,2 % (6)	-3,8 (-6,34 to -1,26)	0,041
Hemorragia grave	0,4 % (1)	1,7 % (3)	-1,3 (-2,6 to -0,07)	0,047

Sangramento leve	1,1 % (3)	3,4 % (4)	-2,3 % (-4,6 to 0,04)	0,116
------------------	-----------	-----------	-----------------------	-------

A bemiparina se mostrou uma alternativa segura e eficaz em substituição à anticoagulação oral na profilaxia secundária de tromboembolismo venoso em pacientes ambulatoriais com fatores de risco transitórios.

Ref: Santamaría A, Juárez S, Reche A, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Fontcuberta J. Low-molecular-weight heparin, BEMIPARIN, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: The ESFERA study. Int J Clin Pract 2006; 60(5):518-25.

TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA ESTABELECIDADA, COM OU SEM EMBOLISMO PULMONAR

Num estudo multicêntrico conduzido por Kakkar e sua equipe, 378 pacientes com trombose venosa profunda foram randomizados em três grupos: heparina não-fracionada intravenosa (grupo A), heparina de baixo peso molecular (bemiparina) subcutânea uma vez por dia durante uma semana (grupo B), ou bemiparina, uma vez por dia, em dose terapêutica por uma semana, seguida por uma dose de manutenção de 12 semanas (grupo C).

Cinquenta e dois por cento dos pacientes do grupo A, 72% do grupo B e 72% do grupo C apresentaram redução venográfica (comprovada objetivamente) no tamanho do trombo, avaliado de forma objetiva, no dia 14; a melhora 20% maior nos grupos B e C indicam não apenas a não-inferioridade da bemiparina ($p=0,00003$), mas também sua superioridade ($p=0,004$) em comparação com a heparina não-fracionada. Na venografia ou na ultrassonografia com Doppler realizada no 84º dia, foi demonstrada a recanalização das veias afetadas em 75,3%, 79,8% e 81,5% nos grupos A, B e C, respectivamente. As incidências de mortalidade, de eventos tromboembólicos recorrentes e de sangramento foram semelhantes nos três grupos.

Ambos os regimes de bemiparina foram mais eficazes do que a heparina não-fracionada na redução do tamanho do trombo durante a fase aguda do tratamento. Os autores concluíram a eficácia em termos de recorrência do tromboembolismo venoso e segurança da bemiparina comparadas às da heparina não-fracionada. A bemiparina é também uma alternativa eficaz para a varfarina no tratamento de longo prazo.

Ref: Kakkar VV, Gebbska M, Kadziola Z, Saba N, Carrasco P. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. Bemiparin Investigators. Thromb Haemost. 2003 Apr;89(4):674-80. PMID: 12669122

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A bemiparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM) obtida pela depolimerização da heparina sódica da mucosa intestinal de porcos. Seu peso molecular médio é de aproximadamente 3.600 Daltons. A porcentagem de cadeias com peso molecular abaixo de 2.000 Daltons é menor que 35%. A porcentagem de cadeias com peso molecular de 2.000 a 6.000 Daltons varia entre 50 – 75%. A porcentagem de cadeias com peso molecular maior que 6.000 Daltons é menor que 15%.

A atividade anti-Xa varia entre 80 e 120 anti-Xa UI/mg e a atividade anti-IIa varia entre 5 e 20 anti-IIa UI por mg, calculada em relação a matéria seca. A razão anti-Xa/ anti-IIa é aproximadamente 8.

Em animais a bemiparina demonstrou atividade antitrombótica e efeito hemorrágico moderado.

Em humanos, a bemiparina confirmou sua atividade antitrombótica e, nas doses recomendadas, não prolonga significativamente os testes globais de coagulação.

Atividade anti-Xa e anti-IIa

A bemiparina exerce seus efeitos anti-Xa por se ligar e ativar a atividade da trombina. Por causa de seu baixo peso molecular, a bemiparina consiste de uma pequena proporção de fragmentos capazes de se ligar com ambos o fator IIa e AT. A bemiparina possui uma atividade anti-Xa de 80 – 120 UI/ mg e uma atividade anti-IIa de 50 – 20UI/ mg. A relação anti-Xa/ IIa é aproximadamente 8:1, que é mais elevado do que outras HBPM (heparina de baixo peso molecular), como enoxaparina 3,8:1, dalteparina 2,7:1, reviparina 3,5:1 e tinzaparina 1,9:1, que poderia levar a uma maior atividade antitrombótica sem aumentar o risco de sangramento. Em voluntários saudáveis, o efeito máximo anti-Xa foi atingido 2 – 6 horas após uma única administração subcutânea 2500 – 12500 anti-XaIU. Os níveis de AT não foram afetados pela bemiparina 2500 – 12500 anti-XaIU ou 5000 anti-XaIU administrados intravenosamente. Um efeito anti-IIa não foi detectado após a administração SC de bemiparina 2500 – 5000 anti-XaIU e foi mínima 0,17 horas após administração IV de bemiparina 5000 anti-XaIU. A bemiparina SC ou IV aumentou significativamente a relação TTPA/ TT em aproximadamente 0,28 – 0,58 ($p<0,01$) e com o TT em 0,11 – 1,54 ($p<0,01$).

Outros efeitos

A bemiparina, mas não as heparinas não fracionadas ou a dalteparina aumenta significativamente a expressão, liberação e atividade da TFPI (Fator Tecidual de Inibição) em células endoteliais comparado com controle ($p<0,0001$), sugerindo que a bemiparina possa ter propriedades vaso-ativas e vantagens potenciais sobre outras heparinas na prevenção de trombose *in vivo*.

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas da bemiparina foram determinadas pela medida no plasma da atividade anti-Xa utilizando o método amidolítico.

Os processos de absorção e eliminação seguem a cinética linear de 1ª ordem.

Absorção: A bemiparina sódica é rapidamente absorvida após injeção subcutânea e a biodisponibilidade estimada é de 96%. O efeito máximo anti-Xa no plasma em doses profiláticas de 2.500 UI e 3.500 UI ocorre de 2 a 3 horas após a injeção subcutânea de bemiparina, atingindo picos de atividades na ordem de $0,34 \pm 0,08$ e $0,45 \pm 0,07$ UI anti-Xa/mL respectivamente. A atividade anti-IIa não foi detectada nestas doses. O efeito máximo no plasma de anti-Xa em doses de tratamento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI e 12.500 UI ocorrem em 3 a 4 horas após a injeção subcutânea de bemiparina, atingindo picos de atividade na ordem de $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ e $2,03 \pm 0,25$ UI anti-Xa/mL, respectivamente. A atividade anti-Xa de 0,01 UI/mL foi detectada nas doses de 7.500 UI e 12.500 UI.

Eliminação: A bemiparina administrada em doses variando de 2.500 a 12.500 UI tem uma meia-vida aproximada de 5 a 6 horas e deve, portanto, ser administrada uma vez ao dia.

Não há dados atuais disponíveis com relação à ligação a proteínas plasmáticas, metabolismo e excreção da bemiparina em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Nos casos de hipersensibilidade ao princípio ativo, aos constituintes da formulação do produto, heparina ou substâncias de origem suína.
- Antecedentes ou suspeita imunologicamente de uma queda no número de plaquetas (trombocitopenia) induzida por heparina;
- Alguma enfermidade que leve ao risco de hemorragia, como transtorno importante da coagulação sanguínea;
- Insuficiência severa da função do fígado e/ou do pâncreas;
- Lesões e operações no sistema nervoso central, olhos e ouvidos;
- Coagulação Intravascular Disseminada (CID) devido a uma queda do número de plaquetas (trombocitopenia) induzida pela heparina;
- Endocardite bacteriana aguda ou endocardite lenta;
- Lesões orgânicas com alto risco de sangramento (ex: úlcera gastroduodenal ativa, hemorragia cerebral, aneurismas cerebrais ou neoplasias cerebrais);
- Em pacientes recebendo heparina com fins de tratamento e não para profilaxia, a anestesia loco-regional em procedimentos cirúrgicos eletivos é contraindicada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Categoria de risco: B

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não administrar pela via intramuscular.

Devido ao risco de hematomas durante a administração de bemiparina, a injeção intramuscular de outros agentes deve ser evitada.

Cuidado especial está indicado nos casos de:

- Doença hepática ou renal
- Hipertensão arterial não controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, cálculos renais ou uretrais, em caso de doença vascular ocular (coroides ou retina) ou qualquer outra lesão orgânica com um aumento do risco de sangramentos.
- Em caso de níveis de potássio elevados no sangue, como pode ocorrer caso tenha diabetes, doença renal crônica, acidose no sangue ou se toma fármacos que alterem estes níveis, como alguns diuréticos. O médico pode recomendar o controle dos níveis de potássio.
- Presença ou histórico de trombocitopenia (baixa de plaquetas). O médico pode recomendar o controle de plaquetas.
- Histórico de lesões cutâneas coincidindo com a administração de heparinas.
- Pacientes que passaram por anestesia epidural ou espinal e/ou punção lombar.
- Precaução especial em idosos, como ocorre com a maioria dos medicamentos.

A bemiparina, assim como outras heparinas de baixo peso molecular, pode suprir a secreção adrenal da aldosterona levando a hipercalcemia, principalmente em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, acidose metabólica pré-existente, aumento de potássio plasmáticos, ou pacientes que tomam medicamentos poupadores de potássio. O risco de hipercalcemia parece aumentar com a duração da terapia, mas

é normalmente reversível. Eletrólitos plasmáticos devem ser medidos em pacientes de risco antes de iniciar a terapia com a bemiparina e monitorados regularmente, principalmente se o tratamento for prolongado por mais de 7 dias.

Ocasionalmente uma trombocitopenia transitória leve (tipo I) no início da terapia com heparina com contagem de plaquetas entre $100,000/\text{mm}^3$ e $150,000/\text{mm}^3$ devido a ativação plaquetária temporária tem sido observada. Se nenhuma complicação ocorrer, o tratamento pode ser continuado.

Em raros casos, trombocitopenia severa mediada por anticorpos (tipo II) com contagem de plaquetas abaixo de $100,000/\text{mm}^3$ tem sido observada. Este efeito normalmente ocorre entre 5 a 21 dias após o início do tratamento; em pacientes com história de trombocitopenia induzida por heparina pode ocorrer mais rápido.

Contagem de plaquetas é recomendada antes da administração de bemiparina, no primeiro dia da terapia e regularmente a cada 3 a 4 dias e no final da terapia com bemiparina. Na prática, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e uma alternativa iniciada, se uma redução significativa na contagem de plaquetas for observada (30 a 50%), associada a resultados positivos ou desconhecidos de testes *in vitro* para anticorpos antiplaquetários na presença de bemiparina ou de outra HBPM (heparina de baixo peso molecular) e/ou heparinas.

Assim como outras heparinas, casos de necroses cutâneas, algumas vezes precedidos de manchas roxas eritematosas dolorosas têm sido relatados com bemiparina. Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Em pacientes que passaram por anestesia epidural ou espinal ou punção lombar, o uso profilático de heparina pode estar raramente associado a hematoma epidural ou espinal, resultando em paralisia prolongada ou permanente. O risco é aumentado pelo uso de cateter epidural ou espinal para anestesia, pelo uso concomitante de medicações que afetam a hemóstase como AINES, inibidores plaquetários ou anticoagulantes, e por trauma ou punção repetida.

Quando decidido o intervalo entre a última administração de heparina em doses profiláticas e a substituição ou a remoção de um cateter epidural ou espinal, as características do produto e o perfil do paciente devem ser levados em conta. No mínimo 12 horas devem ser transcorridas para Heparinas de Baixo Peso Molecular. A dose subsequente de bemiparina não deve ser administrada até no mínimo 4 horas após a remoção do cateter. A dose subsequente deve ser atrasada até o procedimento cirúrgico estar finalizado.

O médico deve decidir a administração do tratamento do anticoagulante no contexto da anestesia epidural ou espinal, vigilância extrema e frequente monitoria devem ser exercidas para detectar qualquer sinal e sintomas neurológicos, como dor nas costas, déficits sensoriais e motores (hipestesia ou fraqueza nos membros inferiores) e disfunção intestinal ou urinária. Enfermeiras devem ser treinadas para detectar cada sinal e sintomas. Os pacientes devem ser instruídos a informar a enfermeira ou médico imediatamente se tiverem estes sintomas.

Se os sinais ou sintomas de hematoma epidural ou espinal forem suspeitos, diagnóstico e tratamento incluindo descompressão espinal.

Gravidez e lactação:

Em casos de gravidez e lactação, antes de se iniciar o tratamento com **HIBOR**[®] (bemiparina sódica), o médico deve ser comunicado.

HIBOR[®] (bemiparina sódica) na gestação e lactação deve ser utilizado apenas após cuidadosa avaliação do risco/benefício.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

HIBOR[®] (bemiparina sódica) não influencia sobre a capacidade para dirigir veículos ou operar máquinas.

Pediatria

Cuidado especial em crianças, já que não há experiência no tratamento com estes pacientes.

Interferência em exames laboratoriais

Não há dados de alteração nos testes laboratoriais, até o momento.

Toxicidade Reprodutiva/ Mutagenicidade

Dados pré-clínicos da bemiparina não revelam risco especial para humanos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

Carcinogenicidade

Não há dados de carcinogenicidade, até o momento.

Uso em idosos

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

Precaução especial com idosos, como ocorre com a maioria dos medicamentos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Categoria de risco: B

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

HIBOR[®] (bemiparina sódica) não deve ser administrado com anticoagulantes como antagonistas da vitamina K e outros, ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides, ticlopidina, clopidogrel e outros agentes antiagregantes plaquetários, glicocorticoides sistêmicos e dextrano. Todos estes medicamentos aumentam o efeito farmacológico da bemiparina pela interferência de suas ações na coagulação e/ou função plaquetária e aumentado risco de sangramento. Se a combinação não puder ser evitada, deve ser usada com cautela clínica e monitoramento laboratorial.

Nitroglicerina por via intravenosa também não deve ser administrada com **HIBOR**[®] (bemiparina sódica), pois pode resultar em diminuição da eficácia.

Os fármacos que aumentam os níveis de potássio no plasma somente devem ser administrados sob supervisão médica especial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

HIBOR[®] (bemiparina sódica) deve ser conservado à temperatura ambiente (não excedendo 30°C) e protegido da luz (no cartucho). Não congelar.

HIBOR[®] (bemiparina sódica) possui validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

As seringas são somente para uso único.

Descartar o resto do produto não utilizado.

Não utilize se a embalagem protetora estiver aberta ou danificada.

Utilizar apenas se a solução estiver transparente ou incolor, ou levemente amarelada, sem partículas visíveis.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de aberto deve ser utilizado imediatamente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

HIBOR[®] (bemiparina sódica) deve ser administrado por via subcutânea. Não administre por via intramuscular.

Devido ao risco de aparição de manchas roxas durante o tratamento com bemiparina, deve ser evitada a injeção intramuscular de outros agentes.

Adultos:

Cirurgia Geral com risco moderado de tromboembolismo venoso:

No dia do procedimento cirúrgico, 2.500 UI deve ser administrada por via subcutânea, 2 horas antes ou 6 horas após a cirurgia. Nos dias subsequentes, 2.500 UI deve ser administrada por via subcutânea a cada 24 horas.

O tratamento profilático deve ser seguido de acordo com a opinião do médico durante o período de risco ou até o paciente ser mobilizado. Como regra geral, é necessário manter o tratamento profilático por, pelo menos 7-10 dias após o procedimento e até o risco da doença tromboembólica diminuir.

Cirurgia Ortopédica com alto risco de tromboembolismo venoso:

No dia do procedimento cirúrgico, 3.500 UI deve ser administrada por via subcutânea, 2 horas antes ou 6 horas após a cirurgia. Nos dias subsequentes, 3.500 UI deve ser administrada por via subcutânea a cada 24 horas.

O tratamento profilático deve ser seguido de acordo com a opinião do médico durante o período de risco ou até o paciente ser mobilizado. Como regra geral, é necessário manter o tratamento profilático por, pelo menos, 7-10 dias após o procedimento cirúrgico e até o risco da doença tromboembólica diminuir.

Prevenção da Doença Tromboembólica em pacientes não cirúrgicos:

A posologia recomendada de bemiparina é 2.500 UI/dia ou 3.500 UI/dia por via subcutânea, de acordo com o conjunto de fatores de risco dos pacientes definidos como tromboembólicos de risco leve ou alto.

O tratamento profilático deve ser continuado, de acordo com critério médico, durante o período de risco ou até a completa mobilização do paciente.

Prevenção Secundária da recorrência de tromboembolismo venoso em pacientes com trombose profunda e fatores de risco transitórios:

A bemiparina pode ser administrada na dose fixa de 3.500 UI/dia (até no máximo 3 meses) em pacientes que receberam tratamento anticoagulante para trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, como terapia alternativa a administração de anticoagulantes orais ou se estes fatores forem contraindicados.

Prevenção da Coagulação no circuito extracorpóreo durante a hemodiálise:

Para pacientes submetidos a hemodíálises repetidas de não mais de 4 horas de duração e sem risco de sangramento, a prevenção da coagulação no circuito extracorpóreo durante a hemodiálise é obtida pela injeção de uma dose única *in bolus* na linha arterial no início da sessão da diálise. Para pacientes que pesam menos de 60 Kg, a dose deve ser de 2.500 UI, entretanto para pacientes pesando mais de 60 Kg, a dose deve ser de 3.500 UI.

Tratamento da trombose venosa profunda:

HIBOR® (bemiparina sódica) deve ser administrada por via subcutânea na dose fixa de 115UI anti-Xa/kg de peso, uma vez ao dia. A duração do tratamento é de 7 ± 2 dias. A dose diária geralmente corresponde – dependendo da variação do peso corpóreo – as seguintes doses e volumes do produto em seringas preenchidas: <50 Kg, 0,2 mL (5.000 UI anti-Xa); 50-70 Kg, 0,3 mL (7.500 UI anti-Xa); >70 Kg, 0,4 mL (10.000 UI anti-Xa). Em pacientes pesando mais que 100 Kg, a dose deve ser calculada baseado na seguinte equação: 115 UI anti-Xa/Kg/dia, sendo a concentração de 25.000 UI/mL.

Na ausência de qualquer contraindicação, o anticoagulante oral deve ser iniciado de 3-5 dias após o início da primeira administração de **HIBOR®** (bemiparina sódica), e a dose ajustada de modo a manter o valor da Razão Normalizada Internacional (INR), entre 2-3 vezes o valor do controle. A administração de bemiparina pode ser interrompida assim que o valor estabelecido pela INR for atingido. O anticoagulante oral deve ser continuado por, no mínimo, 3 meses.

Em pacientes com trombose venosa profunda e fatores de risco transitórios, como alternativa à administração de anticoagulantes orais ou em casos de contraindicação de seu uso, **HIBOR®** (bemiparina sódica) poderá ser administrado em dose fixa de 3.500 UI uma vez por dia, até um período máximo de 3 meses de duração.

Crianças:

A segurança e eficácia do uso da bemiparina em crianças não foram estabelecidas, portanto o uso em crianças não é recomendado.

Idosos:

O ajuste de dose não é necessário.

Insuficiência Renal e Hepática:

Não há dados suficientes de recomendação do ajuste de dose da bemiparina neste grupo de pacientes.

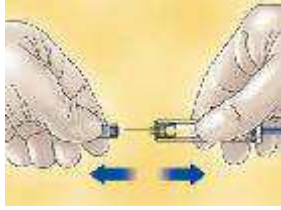
Instruções de Uso:

HIBOR® nunca deve ser injetado num músculo, pois pode causar hemorragia.

Antes da primeira aplicação, você receberá instruções sobre a maneira correta de usar esta medicação e a técnica adequada de autoinjeção. Estas instruções devem ser dadas por um médico ou outro profissional de saúde devidamente qualificado.

Siga estes passos:

- **Lave bem as mãos** e sente-se ou deite-se em uma posição confortável.
- Escolha uma área da cintura que esteja a pelo menos, cinco centímetros do umbigo e de qualquer cicatriz ou contusão, e limpe a pele nessa área também.
- Utilize, a cada dia, diferentes locais para a injeção (por exemplo, primeiro à esquerda e da próxima vez, à direita).
- Retire a tampa que cobre a agulha da seringa de **HIBOR®**.



Para manter a agulha estéril, assegure-se de que ela não toque em nada.

- A seringa preenchida está pronta para utilização.

- Antes da injeção, não empurre o êmbolo para remover bolhas de ar, pois pode-se perder medicamento. Caso apareça uma gota na ponta da agulha, remova-a antes de aplicar o medicamento através de batidas suaves no corpo da seringa com a agulha apontada para baixo (para que a bolha de ar permaneça na seringa).



- Segure a seringa com uma mão, e, com a outra, usando o polegar e o dedo indicador, comprima a pele na área que foi limpa, formando uma prega.

- Insira toda a agulha na prega da pele mantendo a seringa o quanto possível na posição vertical sobre a superfície do corpo num ângulo de 90 °.

- Empurre o êmbolo, assegurando-se de que a dobra da pele permaneça na mesma posição até que o êmbolo esteja completamente abaixado.



- Retire a seringa do local da injeção, mantendo o dedo sobre a haste do êmbolo e a seringa na posição vertical. Solte a dobra da pele.



- Para seringas com dispositivo de segurança: aponte a agulha para longe de si e de qualquer pessoa presente, e ative o sistema de segurança, pressionando firmemente a haste do êmbolo. A capa protetora cobrirá automaticamente a agulha e você ouvirá um clique que confirmará a ativação do protetor.



- Descarte a seringa imediatamente, jogando no recipiente para objetos perfuro-cortantes (com a agulha para dentro). Feche bem o recipiente com tampa e coloque-o fora do alcance das crianças.



Observações:

O sistema de segurança só pode ser ativado uma vez que a seringa estiver vazia.

A ativação do sistema de segurança só deve ser feita após a remoção da agulha da pele do paciente.

- Não reutilize a capa da agulha após a injeção.

- Na ativação do sistema de segurança pode espirrar uma quantidade mínima de líquido. Para sua maior proteção, ative o sistema de segurança direcionando-o para baixo e longe de si e de qualquer pessoa presente.

- **Não esfregue a pele onde a injeção foi aplicada. Isso ajudará a evitar hematomas.**

- Se perceber qualquer sangramento, informe ao seu médico imediatamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação adversa muito comum ($\geq 1/10$): Hematoma e/ou equimose no local da injeção, ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes que receberam bemiparina.

Reação comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Hematoma e dor no local da injeção; Sangramentos complicados (pele, membranas mucosas, feridas, TGI, TU); Elevações transitórias e leves das transaminases (SGPT, SGOT) e níveis gama-GT.

Reação incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Reações alérgicas cutâneas (urticária, prurido); Trombocitopenia transitória e leve (tipo I).

Reação rara ($< 1/1000$): Reações anafiláticas (náuseas, vômitos, febre, dispneia, bronco espasmo, edema de glote, hipotensão, urticária, prurido); Trombocitopenia severa (tipo II); Necroses cutâneas no local da injeção; Hematoma epidural e espinhal seguido de anestesia epidural ou espinhal punção lombar. Esses hematomas têm causado vários graus de prejuízos neurológicos, incluindo paralisia prolongada ou permanente.

Em ocasiões muito raras, caso tenha sido tratado com medicamentos anticoagulantes e seja submetido a anestesia epidural ou espinhal, pode ocorrer um sangramento no canal espinhal. Isto pode prejudicar os nervos causando uma perda de força ou de sensibilidade nas pernas ou na metade inferior do corpo.

Caso isto o ocorra, consulte imediatamente seu médico.

Osteoporose tem sido associada com o tratamento em longo prazo com bemiparina.

ATENÇÃO: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose algum tipo de sangramento pode ocorrer, neste caso consulte imediatamente um médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro no M.S. sob Nº: 1.0235.1102

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio

CRF-SP nº: 19.710

Fabricado e embalado por:

Rovi Contract Manufacturing, S.L.

Madrid - Espanha

Registrado, importado e comercializado por:

EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 - Chácara Assay

Hortolândia – SP

CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Indústria Brasileira

Atendimento ao consumidor:

SAC 0800-191914

www.ems.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Versão número 01 – VPS

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/04/2015	N/A	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	N/A	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Melhorias gerais no texto em atendimento ao formato da RDC 47/09	VP/VPS	2.500 UI com 2 e 10 seringas preenchidas de 0,2 mL 3.500 UI com 2 e 10 seringas preenchidas de 0,2 mL 5.000 UI com 2 e 10 seringas preenchidas de 0,2 mL 7.500 UI com 2 e 10 seringas preenchidas de 0,3 mL 10.000 UI com 2 e 10 seringas preenchidas de 0,4 mL