

Síndrome de Gilbert y fármacos con metabolismo por la UGT1: revisión de la evidencia y repercusiones clínicas

A. Gracia-Moya, J. Santander-Reboreda, L. Rivera Sánchez, M. Miarons-Font, P. Lalueza Broto
Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron

RESUMEN

Frecuentemente se hace necesario el ajuste de dosis de los fármacos en función de las alteraciones metabólicas asociadas a una patología determinada. Algunas son conocidas y otras, mucho menos, como es el caso del síndrome de Gilbert (SG). Esta patología es un desorden genético que se caracteriza por el aumento de la bilirrubina indirecta (no conjugada). Este proceso se produce porque el hígado es incapaz de procesar la bilirrubina de forma adecuada debido a una disminución en la actividad de la enzima que la conjuga, la uridinadifosfato glucuroniltransferasa 1 (UGT1). El SG se considera un síndrome benigno y muchas veces es ignorado, ya que se valora sin relevancia clínica. Sin embargo, se han documentado varios casos de toxicidad farmacológica en pacientes con SG debido a que el metabolismo de algunos fármacos se realiza mediante la enzima UGT1, que se encuentra alterada en estos pacientes. El objetivo del presente trabajo ha sido revisar los fármacos que pueden verse afectados por la alteración de esta vía metabólica y empeorar el cuadro clínico del SG y/u ocasionar distintas toxicidades. Se han revisado los siguientes fármacos: irinotecán, sacituzumab, belinostat, metotrexato, etopósido, erlotinib, gefitinib, inhibidores de la tirosinasa, atazanavir, indinavir, cabotegravir, paracetamol, pegvisomant y mebendazol.

Palabras clave: Síndrome de Gilbert; uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT1).

ABSTRACT

It is often necessary to adjust dosage of drugs depending on the metabolic effects associated with a particular pathology. Some of these are well known but others much less so, as in the case of Gilbert's syndrome (GS). This is a genetic disorder characterised by an increase in indirect (unconjugated) bilirubin. This process occurs because the liver cannot process the bilirubin properly due to reduced activity of the enzyme that conjugates it, uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1). GS is considered benign and is often ignored as it is considered a clinically irrelevant syndrome. However, several cases of drug toxicity have been reported in patients with GS as some drugs are metabolised by means of the enzyme UGT1, which is affected in these patients. The aim of this paper is to review the drugs that might be affected by the alteration of this metabolic pathway and worsen the clinical picture of GS and/or cause different toxicities. The following drugs have been reviewed: irinotecan, sacituzumab, belinostat, metotrexate, etoposide, erlotinib, gefitinib, tyrosine kinase inhibitors, atazanavir, indinavir, cabotegravir, paracetamol, pegvisomant and mebendazole.

Key words: Gilbert's syndrome; uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1).

Objetivos y métodos

El síndrome de Gilbert (SG) es una alteración genética en la que hay una variación de la UGT1, una enzima que conjuga la bilirrubina, cuya actividad está dismi-

nuida, causando así un aumento de bilirrubina indirecta (no conjugada). Cuando se diagnostica se considera un trastorno totalmente benigno que no necesita ningún tipo de tratamiento ni seguimiento especial,

Correspondencia:

A. Gracia-Moya. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Correo electrónico: ari.gra.moya@vhebron.net

y en el que tan solo se puede observar un ligero-moderado aumento de la bilirrubina no conjugada o indirecta, sin mayores implicaciones¹. Aun así, en la práctica clínica se han notificado casos importantes de toxicidad farmacológica debido a que hay ciertos fármacos que son metabolizados (en algún momento de su tránsito por el organismo) por la misma enzima afectada de estos pacientes.

Teniendo en cuenta estos aspectos, en el presente trabajo se han planteado diversos objetivos, como son: (1) realizar una actualización de las características generales del SG; (2) revisar los fármacos a considerar en un paciente con SG, sobre todo centrándonos en aquellos que tengan una mayor relevancia y evidencia clínica; (3) exponer cuál sería el mejor manejo del fármaco en cuestión para evitar la aparición de efectos adversos.

Para ello, se ha hecho una búsqueda bibliográfica en PubMed y Medline, revisando también las distintas fichas técnicas de los fármacos en cuestión entre los años 1978 y 2020. A partir de esta evidencia, hemos extraído los casos clínicos y los estudios más relevantes, repasando los conceptos básicos del SG y describiendo las características farmacocinéticas de los fármacos revisados, prestando especial atención a la implicación que estas evidencias puedan tener en los pacientes con SG. Además, según la relevancia y el nivel de evidencia, hemos tratado de ofrecer recomendaciones para su manejo siempre que ha sido posible.

Descripción y epidemiología

Tal como se ha definido anteriormente, el SG, también denominado «disfunción hepática constitucional» o «ictericia familiar no hemolítica», es un desorden genético que

se caracteriza por el aumento de la bilirrubina indirecta (no conjugada) debido a que el hígado es incapaz de procesarla de forma adecuada por una disminución de la actividad de la enzima que la conjuga, la UGT1. Esta enzima se encarga de unir el ácido glucurónico con la bilirrubina, produciendo así la bilirrubina directa o conjugada, la cual es más hidrosoluble y puede excretarse mediante la bilis¹.

El SG se debe a mutaciones genéticas en el gen *UGT1A1* localizado en el brazo largo del cromosoma 2, que es el que codifica la enzima UGT que conjuga la bilirrubina en el hígado. Las últimas revisiones concluyen que puede transmitirse de forma autosómica recesiva y dominante¹. Cuando se producen mutaciones del tipo *missense* en este gen, hay una transmisión de la forma dominante. Este tipo de mutación se desarrolla de forma menos frecuente, y mayoritariamente en la población asiática¹. En la población caucásica, la mutación más común es la que presenta una herencia de tipo recesiva, que es en la que se centrará la presente revisión. Esta última mutación no se produce en la región codificante del gen, sino a nivel del promotor TATAA box, que es donde se produce una inserción extra de una timina y una adenina, presentando 7 repeticiones del par de bases nitrogenadas TA en vez de 6 repeticiones, como es el caso de la variante normal, UGT1A1*1 (A(TA)6TAA), constituyendo así la variante alterada UGT1A1*28 (A(TA)7TAA)^{1,2} (figura 1).

Cabe destacar que esta inserción de un par de bases nitrogenadas da lugar a una disminución de la actividad de la enzima codificada UGT1, resultando así en una disminución del metabolismo de la bilirrubina y de los fármacos que se metabolizan por esta vía³, y observándose una disminución en la glucuronización

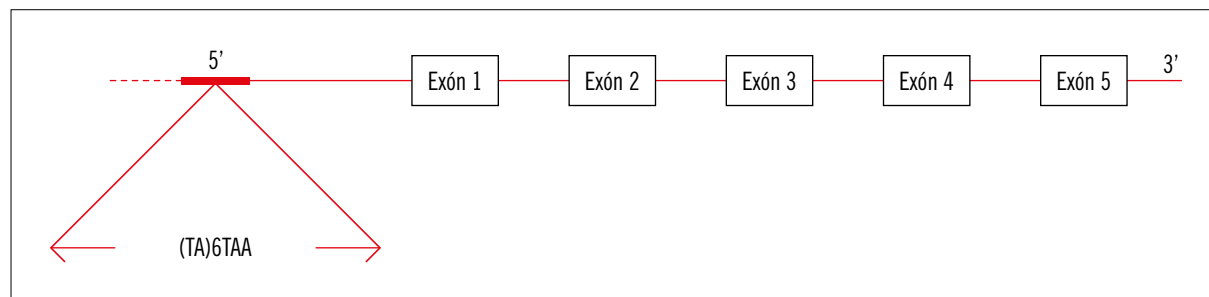


Figura 1. Estructura del gen *UGT1A1*. Exones comunes en las distintas isoformas: 2-5, exón 1 es el que difiere en las distintas variantes³

de alrededor de un 30%. No obstante, esta variante tiene una herencia autosómica recesiva con una penetrancia incompleta, es decir, que no todos los portadores de este genotipo expresarán el SG³. Esto sugiere que no solo sería suficiente con presentar la elongación del TATAA box para diagnosticar a un paciente de SG, sino que existen otros factores heredados o adquiridos que podrían contribuir a la aparición de la hiperbilirrubinemia asociada^{3,4}.

La prevalencia de la población afectada por esta mutación a escala mundial oscila entre un 3 y un 10%. Es más prevalente y presenta mayores niveles de bilirrubina en los hombres que en las mujeres. Las causas pueden deberse a que en el sexo masculino se observan mayores niveles de bilirrubina por kilogramo de peso, debido a que presentan un mayor número de eritrocitos, además de que las hormonas androgénicas masculinas tienen un efecto inhibitor sobre la glucuronización enzimática de la bilirrubina. De esta forma, en general se observa un mayor nivel de bilirrubina no conjugada en hombres que en mujeres³.

Diagnóstico y características clínicas

El SG se diagnostica habitualmente entre la segunda y tercera décadas de vida, mediante una analítica de control rutinaria en la que se observan unos niveles de bilirrubina no conjugada altos. No obstante, en muchos casos este síndrome está infradiagnosticado, ya que puede no reflejarse claramente en la analítica o puede pasar desapercibido⁴. Si detectamos un claro aumento de bilirrubina, es necesario descartar otras patologías hepáticas o extrahepáticas que puedan inducir este aumento, como son causas hemolíticas o de daño hepático que alteran también las enzimas hepáticas, las cuales se encuentran dentro del rango normal en el SG. No obstante, en muchas ocasiones los niveles de bilirrubina son fluctuantes y en ciertas situaciones se pueden detectar picos en su concentración, como en los casos de ayuno prolongado, infecciones, estrés, toma de alcohol y ejercicio físico^{3,4}.

Implicaciones en la farmacoterapia

Como se ha comentado anteriormente, esta vía metabólica de conjugación y excreción para la bilirrubina no es única para ésta, pues también otros xenobióti-

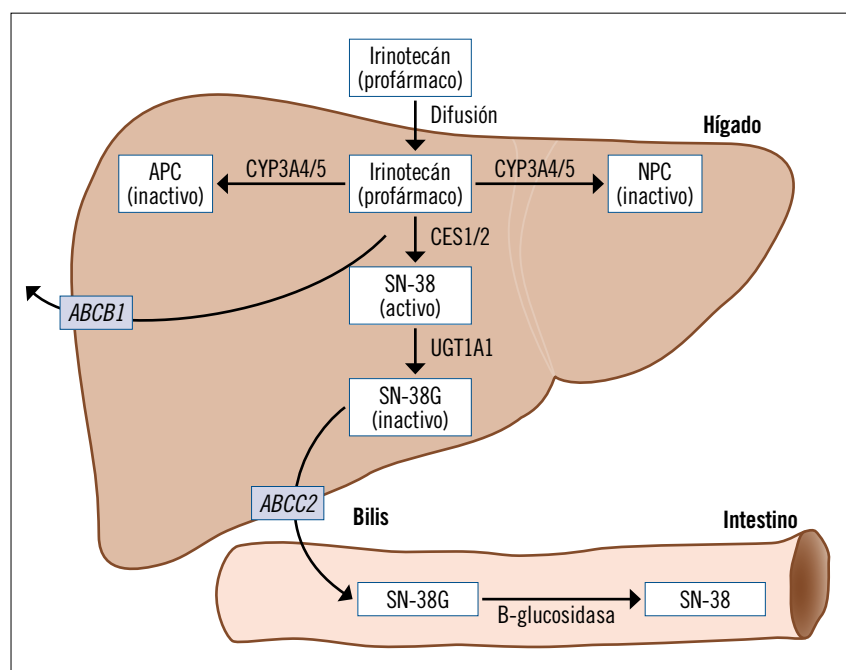
cos pueden metabolizarse a través de la UGT1, por lo que el SG puede ser predictor de toxicidad a ciertos fármacos. A continuación, se exponen los fármacos que se eliminan por esta vía y las posibles consecuencias que pueden tener en este grupo de pacientes.

Antineoplásicos

Irinotecán

Irinotecán es el fármaco del que se dispone más evidencia en cuanto a su impacto en los pacientes con SG. Se trata de un antineoplásico derivado de la camptotecina que se utiliza en varios tipos de cáncer, sobre todo en el colorrectal, de pulmón, de ovario y en los glioblastomas (tumores del sistema nervioso central). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la topoisomerasa de tipo I, causando lesiones en las cadenas simples de ADN que bloquean la replicación y causan una acción citotóxica sobre la célula. Irinotecán es un profármaco que, una vez llega al hígado mediante las carboxilesterasas presentes en los hepatocitos, es transformado por hidrólisis a su metabolito activo, el SN-38, que es entre unas 100 y 1.000 veces más activo que irinotecán (CPT-11) y es el responsable de la acción antitumoral⁵. Por un lado, el CPT-11 es inactivado mediante metabolismo oxidativo con el CYP3A4, dando lugar a 2 metabolitos (APC, NPC), y por otro lado, el SN-38 es inactivado por distintas isoformas de la enzima UGT1A, mayoritariamente por la UGT1A1, la cual glucuroniza el SN-38 que se inactiva a SN-38G (figura 2).

La administración de irinotecán en pacientes con SG puede dar lugar a una toxicidad importante, ya que la forma no glucuronizada aumenta, sobre todo, en pacientes homocigotos con la forma UGT1A1*28 (7/7), en la que hay una disminución importante en la actividad de la UGT1A1. Esta forma no glucuronizada es la que está implicada en la toxicidad hematológica e intestinal, por lo que puede aumentar sustancialmente la gravedad de la neutropenia y las diarreas retardadas en un paciente con SG tras recibir irinotecán. En la bibliografía se han descrito varios casos de toxicidad en pacientes con SG en tratamiento con irinotecán, y muchos de ellos han requerido ingreso por neutropenias febriles graves. Aun así, no existe una clara evidencia de en qué pacientes deberían determinarse

Figura 2. Metabolismo de irinotecán⁶

las variantes genéticas de la UGT1A1, y si sería necesario reducir la dosis en los pacientes con SG antes de administrar el fármaco.

En la información de la ficha técnica de irinotecán de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se indica que en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 debe administrarse la dosis inicial normal de irinotecán, y considerar una reducción de ésta en los sucesivos ciclos si el paciente presenta reacciones adversas hematológicas tras alguna administración. No obstante, no se especifican las reducciones que deberían hacerse⁷.

Por otro lado, según la Food and Drug Administration (FDA), en pacientes homocigotos con el alelo UGT1A1*28 sí recomiendan una reducción de dosis de al menos 1 nivel (niveles definidos en ficha técnica americana según efectos adversos y esquema) desde el primer ciclo⁸.

En un artículo de revisión, Etienne-Grimaldi et al. (2015)⁹ proponen un algoritmo de actuación según la dosis inicial que se pretende administrar, ya que se ha visto que la toxicidad aparece habitualmente con dosis altas de irinotecán. Según estos autores, no estaría recomendado realizar la determinación de las variantes de la UGT1A1 antes de iniciar el tratamiento con irinotecán

a dosis menores de 180 mg/m². Por otro lado, en pacientes homocigotos el tratamiento con irinotecán en esquemas con dosis mayores de 240 mg/m² sí estaría contraindicado.

En otro artículo reciente en el que se estudió el ajuste de dosis de irinotecán según los polimorfismos de la UGT1A1, se llegó a la conclusión de que la reducción del 20% de la dosis inicial en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 respecto a los alelos no mutados y a los heterocigotos es una estrategia segura y eficaz en pacientes con cáncer de colon¹⁰.

Sacituzumab govitecán-hziy

Sacituzumab es un conjugado anticuerpo-fármaco que consiste en un anticuerpo anti-Trop-2 (un antígeno presente en varios tumores) unido a SN-38 (metabolito activo de irinotecán), que permite la liberación intracelular directamente del SN-38. Fue aprobado recientemente en abril de 2020 por la FDA, y está indicado para pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo que ya recibieron al menos 2 líneas de tratamiento previas¹¹.

Dado que contiene SN-38 en el conjugado, también habrá que tenerlo en cuenta en pacientes con SG. En la ficha técnica de la FDA se recomienda monitorizar

a los pacientes con actividad reducida en la UGT1A1. No obstante, la dosis adecuada para estas situaciones aún es desconocida, por lo que se recomienda dosificar según la tolerancia de cada paciente. En un estudio pivotal, la incidencia de neutropenia de grado 4 fue de un 26% para los pacientes homocigotos para la UGT1A1*28, de un 13% para aquellos que eran heterocigotos para este alelo, y de un 11% en pacientes homocigotos para el UGT1A1*1 (variante no mutada)¹¹.

Belinostat

Belinostat es un fármaco utilizado en el tratamiento del linfoma de células T en casos de recaída o refractario. Es un inhibidor de la histona desacetilasa, lo que provoca una acumulación de grupos acetilo y empuja a la célula a entrar en apoptosis. Se metaboliza principalmente por la UGT1A1 en un 80-90%, y minoritariamente por el CYP2D6, el CYP2C9 y el CYP3A. Únicamente está aprobado por la FDA, y se considera un medicamento huérfano.

Se ha evidenciado que tras la administración de este fármaco en pacientes con SG homocigotos para la variante UGT1A1*28 se produce una disminución en la eliminación del mismo, y por lo tanto provoca un aumento de los efectos adversos, principalmente toxicidad hematológica del tipo trombocitopenia y neutropenia^{12,13}.

La FDA recomienda reducir la dosis de inicio de 1.000 a 750 mg/m² en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28¹⁴.

En un estudio en fase I también se describe que la UGT1A1*60 tiene una gran implicación en el metabolismo de belinostat, y debería valorarse o añadirse en la ficha técnica junto con la UGT1A1*28, ya que en ambos casos se ha constatado un incremento significativo de la toxicidad hematológica (sobre todo neutropenia y trombocitopenia), especialmente en dosis mayores de 400 mg/m²/día, por lo que podría ser necesario ajustar la dosis teniendo en cuenta ambos polimorfismos para reducir la toxicidad^{12,15}.

Metotrexato

Metotrexato es un fármaco cuyo mecanismo de acción se basa en un bloqueo en la síntesis de purinas. Se utiliza en el tratamiento de diferentes cánceres, como

la leucemia linfoblástica aguda o el cáncer de seno o pulmón, mediante un bloqueo en la síntesis de purinas. En dosis altas, se produce una inhibición competitiva de la conjugación y eliminación de la bilirrubina¹⁶.

En un estudio prospectivo en pacientes pediátricos con leucemia que además padecían SG, se evaluaron datos de toxicidad, niveles de bilirrubina en sangre, infecciones y neurotoxicidad. En estos pacientes se produjo una hiperbilirrubinemia, además de un aumento de la concentración de metotrexato. A pesar de esto, no se produjo un aumento en los efectos secundarios y, aunque es necesaria una monitorización de su aclaramiento, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con SG¹⁵.

Etopósido

Etopósido es una podofilina que inhibe la topoisomerasa de tipo II, provocando una inhibición de la proliferación tumoral. Se utiliza como agente antineoplásico en múltiples cánceres y es sustrato de las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5 y UGT1A1. En el estudio realizado por Kishi (2004)¹⁷ se observó que los pacientes homocigotos para la UGT1A1*28 presentaban una disminución de su eliminación. Tras analizar los datos, dos revisiones (Floyd et al., 2006, y King y Perry, 2001) sugirieron la necesidad de considerar una reducción de la dosis un 50% en pacientes con valores de bilirrubina de entre 26 y 51 µmol/L^{18,19}.

Erlotinib y gefitinib

Erlotinib y gefitinib actúan inhibiendo la fosforilación del factor del crecimiento epidérmico (EGFR), lo que conduce a que la célula entre en fase de equilibrio o muerte celular. Ambos fármacos se utilizan en pacientes con cáncer de pulmón y páncreas.

En un estudio de Liu et al. (2010)²⁰ se concluye que erlotinib es un potente inhibidor de la UGT1A1. En este mismo estudio, gefitinib producía un amplio rango de inhibición, no solo de UGT1A sino también de UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7, con lo que tenía lugar un descenso en la conjugación de la bilirrubina. No obstante, no se recomienda, *a priori*, un ajuste de dosis en pacientes con SG, pero sí tratar a estos pacientes con precaución^{20,21}.

Antineoplásicos inhibidores de la tirosinasa

Lapatinib

Lapatinib es un inhibidor de la tirosinasa utilizado en el cáncer de mama metastásico HER2+, además de en otros tumores sólidos. Se metaboliza principalmente por el CYP3A4, del cual es inhibidor, pero no parece que tenga un efecto relevante sobre la UGT.

En un estudio de Spraggs et al. (2009)²² se examinó la asociación entre la UGT1A1*28 y los niveles de bilirrubina total en pacientes tratados con lapatinib (utilizando datos agrupados de 12 ensayos en cáncer de mama avanzado y metastásico), y se observó una asociación relevante entre la mutación en UGT1A1*28 y la hiperbilirrubinemia durante el tratamiento con lapatinib. El estudio concluye que es posible continuar el tratamiento en estos pacientes, pero se recomienda realizar un control de los niveles de bilirrubina y de los indicadores de daño hepático²².

Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor de la tirosinasa utilizado en pacientes con cáncer renal y algunos tipos de sarcoma que afectan a los tejidos blandos. Al ser un inhibidor de la UGT1A1, en algunos estudios se vio que podía producir hiperbilirrubinemia benigna en pacientes heterocigotos, aunque no se recomienda modificar la dosis pero sí controlar la función hepática^{21,23}. En la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de la FDA, se describe que los pacientes con SG que presentan unos niveles de ALT superiores a 3 veces el límite de referencia y de bilirrubina indirecta superiores a 2 veces el límite de referencia deben seguir las recomendaciones de modificación de dosis descritas para aumentos aislados de transaminasas^{24,25}.

Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor de la tirosinasa aprobado para el carcinoma renal avanzado y el hepatocarcinoma. Se metaboliza por el CYP3A4 y por la UGT1A9, y es posible que presente efectos inhibitorios de la UGT1A1¹⁵. Algunos estudios muestran que los pacientes portadores de una o dos copias de la variante UGT1A1*28 tienen un riesgo superior de sufrir un incremento importante en la bilirrubina no conjugada debido a la inhibición de

esta enzima. En este sentido, se recomienda precaución y monitorización de los niveles de bilirrubina, y sobre todo vigilar la administración de sorafenib de forma concomitante con otros fármacos que se metabolizan por la UGT1A1, ya que puede dar lugar a un aumento de sus efectos adversos.

Nilotinib

Nilotinib es otro inhibidor de la tirosinasa que se utiliza en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente a imatinib. Es un sustrato de CYP3A4 y un inhibidor del UGT1A1. De la misma forma que el resto de inhibidores de la tirosinasa, aumenta de forma significativa el riesgo de hiperbilirrubinemia en pacientes con SG^{15,21}. En un estudio de Shibata et al. (2014)²⁶ se observó que una deficiencia en la UGT1A1 provocó un aumento en la incidencia de efectos adversos, como hiperbilirrubinemia, arritmias y anemia. En otro estudio de la Sociedad Americana de Hematología, los autores constataron un aumento significativo en la incidencia de bilirrubinemia de grado 3 y 4 en pacientes con SG. Un 70% de los individuos homocigotos para el UGT1A1*28 experimentaron hiperbilirrubinemia de grado 3²⁷.

Antivirales

Atazanavir

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa utilizada para el tratamiento del VIH/sida que actúa inhibiendo la escisión de la poliproteína Gag-Pol, que provoca que no se sinteticen los precursores virales.

En diferentes estudios epidemiológicos se ha comprobado su actividad inhibidora de la UGT^{21,28}, de modo que los pacientes con alteraciones de esta enzima presentan una mayor probabilidad de hiperbilirrubinemia y un aumento de las enzimas hepáticas. Además, no se recomienda su uso junto con otros fármacos que inhiban la UGT.

En un estudio con 103 pacientes tratados con atazanavir en los que se genotipó la UGT1A1*28 se comprobó que existía una relación entre esta mutación y el aumento de la bilirrubina²⁹. Según la ficha técnica, no se recomienda un ajuste de dosis a pesar de estos efectos secundarios, puesto que se desarrollarían una disminución de su efecto y una mayor probabilidad de resistencia³⁰.

Indinavir

Es un inhibidor de la proteasa utilizado en el tratamiento del VIH. Se metaboliza por el CYP3A4 y, de la misma forma que atazanavir, es un inhibidor de la UGT^{21,28}.

En un estudio de Lankisch et al. (2009)³¹ fueron genotipados 125 pacientes y 427 donantes de sangre en tratamiento con indinavir, y se observó que el 42% de los pacientes con la UGT1A1*28 presentaban hiperbilirrubinemia. Debido a la asociación significativa de la UGT1A1*28 con el desarrollo de hiperbilirrubinemia, podemos concluir que este haplotipo es un buen predictor de los efectos secundarios derivados de la inhibición de la UGT³¹. No obstante, de la misma forma que con atazanavir (con el cual comparte mecanismo de acción), no se aconseja una reducción de la dosis, ya que se producirían una disminución de su efecto y un aumento de la probabilidad de resistencias³⁰.

Cabotegravir

Cabotegravir es un inhibidor de la integrasa VIH sustrato de la UGT que se administra tanto por vía oral como por vía intravenosa en formulaciones de acción prolongada. En seis estudios en los que se incluyeron 346 pacientes con y sin alteraciones de la UGT1A1 se ha visto una asociación significativa entre el genotipo UGT1A1 y un incremento de la concentración plasmática de cabotegravir, así como de la bilirrubina. Sin embargo, no se ha requerido un ajuste de dosis debido a que el incremento de concentración es moderado y los pacientes no presentaron efectos secundarios clínicamente relevantes²⁸.

Otros fármacos

Paracetamol

Paracetamol es uno de los fármacos más ampliamente usados en todo el mundo como analgésico y antipirético, por lo que se realizó un estudio de casos y controles para ver si su eliminación estaba alterada en pacientes con SG, a los que se administró paracetamol por vía intravenosa y por vía oral³². El aclaramiento de paracetamol intravenoso fue significativamente menor en pacientes con SG que en el grupo control; además, la eliminación fue del tipo monoexponencial (en la que solo existe una velocidad constante de eliminación)

en los pacientes con SG, frente a una eliminación biexponencial (en la que existen dos etapas con diferentes velocidades de eliminación) en el grupo control³². Esto demuestra que el descenso de la actividad de la UGT en los pacientes con SG no solo afecta a la eliminación de paracetamol, sino que también afecta a su cinética de distribución³². Sin embargo, cuando se administra en dosis terapéuticas por vía oral no se ve afectada su biodisponibilidad^{32,34}.

Pegvisomant

Pegvisomant es un antagonista de la hormona de crecimiento usado en el tratamiento de la acromegalia. No obstante, su metabolismo es desconocido. En un estudio cruzado en el que participaron cuatro hospitales universitarios españoles, se observó una mayor tendencia a un aumento de las transaminasas en los pacientes con el genotipo UGT1A1*28, sobre todo en el género masculino³⁵. También se han notificado dos casos de hepatitis colestásica e ictericia en pacientes con SG que han recibido este tratamiento. Así, es posible que la disminución de la glucuronización hepática en individuos con SG produzca un incremento del riesgo de daño hepático, cuyos mecanismos siguen siendo objeto de debate^{36,37}. Estos hallazgos sugieren la necesidad de realizar una evaluación del polimorfismo UGT1A1*28 en pacientes candidatos a recibir este tratamiento, puesto que requieren un seguimiento más estrecho.

Mebendazol

Mebendazol es un antihelmíntico de amplio espectro que inhibe selectivamente la formación de los microtúbulos de los helmintos. En 2019 se documentó el primer caso de un paciente con SG que sufrió daño hepático significativo después de recibir dosis estándar de mebendazol durante 18 días. El paciente desarrolló hepatomegalia, elevación de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia, que cesaron 5 semanas después. De la misma manera que con pegvisomant, es difícil establecer una causa directa de este daño hepático debido al desconocimiento del metabolismo de este fármaco, pero parece que un descenso en la actividad de la UGT favorece la acumulación de los metabolitos tóxicos causantes del daño directo a los hepatocitos³⁸ (tabla 1).

Tabla 1

Fármacos que pueden verse afectados por la alteración de la UGT1

Principio activo	Sustrato/inhibidor UGT1A1	Consecuencias clínicas en pacientes con SG	Recomendación
Irinotecán	Sustrato ⁶	Toxicidad hematológica e intestinal ⁶	Controversia: la FDA recomienda bajar dosis según tabla de efectos adversos desde el primer ciclo, y la AEMPS solo si hay reacciones adversas, pero no define las dosis ⁷⁻¹⁰
Sacituzumab	Sustrato ¹¹	Neutropenia ¹¹	Monitorización. Posibilidad de reducción de dosis según tolerancia ¹¹
Belinostat	Sustrato ¹²	Toxicidad hematológica ^{12,13}	La FDA recomienda reducción de dosis a 750 mg/m ² /día en homocigotos ¹⁴
Metotrexato	Sustrato ¹⁶	Hiperbilirrubinemia y disminución de su aclaramiento ¹⁵	Monitorización de su aclaramiento ¹⁵
Etopósido	Sustrato ¹⁷	Disminución de su aclaramiento ¹⁷	Recomendación de disminución de dosis un 50% en pacientes con la bilirrubina entre 26 y 51 µmol/L ^{18,19}
Erlotinib y gefitinib	Inhibidores ²⁰	Hiperbilirrubinemia ²⁰	Monitorización ^{20,21}
Inhibidores de la tirosinasa	Inhibidores ^{15,22}	Hiperbilirrubinemia ¹⁵⁻²⁷	Monitorización ^{*21-23,26}
Atazanavir	Inhibidor ^{21,28}	Hiperbilirrubinemia y elevación de las enzimas hepáticas ^{21,28,29}	No se recomienda ajuste de dosis por disminución de su eficacia ³⁰
Indinavir	Inhibidor ^{21,28}	Hiperbilirrubinemia ³¹	No se recomienda ajuste de dosis por disminución de su eficacia ³⁰
Cabotegravir	Sustrato ²⁸	Hiperbilirrubinemia y disminución de su aclaramiento ²⁸	No es necesario el ajuste de dosis ²⁸
Paracetamol	Sustrato ³²	Cambios en su cinética de distribución y eliminación a dosis supratrapéuticas ^{32,34}	Precaución solo si es administrado vía intravenosa ^{32,34}
Pegvisomant	Desconocido ³⁵	Aumento de las transaminasas ³⁵⁻³⁷	Monitorización ³⁵⁻³⁷
Mebendazol	Desconocido ³⁸	Hepatomegalia, elevación de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia ³⁸	Monitorización ³⁸

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration.

*Para pazopanib, según la EMA y la FDA se recomienda un ajuste de dosis en algunos casos de gran elevación de las transaminasas^{24,25}

Discusión y conclusiones

El SG presenta una elevada prevalencia dentro de la población caucásica, se considera un síndrome benigno, no necesita tratamiento y suele estar infradiagnosticado⁴. No obstante, debería contemplarse como una comorbilidad más a considerar, sobre todo en el momento de revisar el tratamiento farmacológico de los pacientes, ya que la disminución en la actividad de la enzima UGT1A1 puede dar lugar a efectos adversos importantes tras la administración de ciertos fármacos que se conjugan y eliminan por esta vía. En el presente trabajo, se ha realizado una revisión de estos fármacos, incidiendo en aquellos que son más relevantes y revisando si se aconseja modificación de dosis o no.

De los fármacos revisados, los que presentan mayor nivel de evidencia y más impacto clínico son irinotecán, sacituzumab (anticuerpo conjugado con irinotecán) y belinostat, ya que estos fármacos pueden tener consecuencias graves en pacientes con SG, principalmente toxicidades hematológicas. Existe cierta controversia en cuanto a la dosificación de irinotecán. En la ficha técnica de la AEMPS no se recomienda una reducción de dosis antes de iniciar el tratamiento en pacientes con SG, sino solo cuando el paciente haya presentado toxicidad. En la ficha técnica de la FDA, en cambio, se recomienda una reducción de dosis desde el inicio. En la presente revisión, se concluye que sería necesario diseñar ensayos clínicos aleatorizados para llegar a un consenso y esclarecer si sería recomendable genotipar a los pacientes antes de recibir irinotecán.

En cuanto a belinostat, comercializado solo en Estados Unidos por el momento, sí que hay indicación de reducción de dosis específica para pacientes con SG.

En la mayoría de los fármacos descritos anteriormente no se recomienda una modificación de la dosis en pacientes con SG. No obstante, para evitar posibles efectos secundarios, es importante monitorizar estrechamente a los pacientes que padecen este síndrome y estén en tratamiento con estos fármacos.

Cabe destacar que la combinación de varios fármacos con metabolismo por la UGT, sobre todo la asociación de un inhibidor de la UGT1A con un sustrato, puede resultar en una potenciación importante de los

efectos secundarios, de modo que habría que valorar el riesgo-beneficio de dicha combinación considerando cada caso individualmente.

Algunos de los fármacos que han sido revisados en el presente estudio presentan una evidencia bastante baja y se basan solo en algún caso aislado publicado, por lo que es necesario realizar más estudios para poder disponer de una mayor evidencia y de directrices más claras para abordar el tratamiento con estos fármacos en pacientes con SG, ya que resulta importante su manejo en un síndrome con tal incidencia en la población. ■

Bibliografía

1. King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther Bull.* 2019; 57(2): 27-31.
2. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 333(18): 1.171-1.175.
3. Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome-clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J.* 2001; 3(8): 593-598.
4. Méndez L, Lagoa M, Quiroga T, Margozzini P, Azócar L, Molina HR, et al. Prevalencia del síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticos en población chilena [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile]. *Rev Med Chil.* 2013; 141(10): 1.266-1.274.
5. Gil J, Sasiadek MM. Gilbert syndrome: the UGT1A1*28 promoter polymorphism as a biomarker of multifactorial diseases and drug metabolism. *Biomark Med.* 2012; 6(2): 223-230.
6. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017; 10: 61-68.
7. Ficha técnica de Irinotecán (cima.aemps.es). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70539/FichaTecnica_70539.html (Última consulta: diciembre 2020).
8. Pfizer. Ficha técnica de Camptosar® (Irinotecán). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048bl.pdf (Última consulta: diciembre 2020).
9. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, et al.; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Unicancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29(3): 219-237.
10. Fujii H, Yamada Y, Watanabe D, Matsuhashi N, Takahashi T, Yoshida K, et al. Dose adjustment of irinotecan based on UGT1A1 polymorphisms in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 83(1): 123-129.
11. Immunomedics, Inc. Ficha técnica de Trodelvy® (sacituzumab govitecan-hziy). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf (Última consulta: enero 2021).

12. Goey AK, Sissung TM, Peer CJ, Trepel JB, Lee MJ, Tomita Y, et al. Effects of UGT1A1 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicities of belinostat administered by 48-hour continuous infusion in patients with cancer. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(4): 461-473.
13. Peer CJ, Goey AK, Sissung TM, Erlich S, Lee MJ, Tomita Y, et al. UGT1A1 genotype-dependent dose adjustment of belinostat in patients with advanced cancers using population pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(4): 450-460.
14. Acrotech Biopharma LLC. Ficha técnica de Beleodaq (Belinostat). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf (Última consulta: diciembre 2020).
15. Ha VH, Jupp J, Tsang RY. Oncology drug dosing in Gilbert syndrome associated with UGT1A1: a summary of the literature. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(8): 956-972.
16. Berrueto R, Alonso-Saladrigues A, Martorell-Sampol L, Català-Temprano A, Ruiz-Llobet A, Toll T, et al. Outcome and toxicities associated to chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia and Gilbert syndrome. Usefulness of UGT1A1 mutational screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(7): 1.195-1.201.
17. Kishi S. Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004; 103(1): 67-72.
18. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol*. 2006; 33(1): 50-67.
19. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist*. 2001; 6(2): 162-176.
20. Liu Y, Ramírez J, House L, Ratain MJ. Comparison of the drug-drug interactions potential of erlotinib and gefitinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(1): 32-39.
21. Gil J, Sasiadek MM. Gilbert syndrome: the UGT1A1*28 promoter polymorphism as a biomarker of multifactorial diseases and drug metabolism. *Biomark Med*. 2012; 6(2): 223-230.
22. Spraggs C, Budde L, Briley L, Bing N, Newstat B, Rappold E, et al. Hyperbilirubinemia in lapatinib treated patients is associated with Gilbert's syndrome *UGT1A1* Polymorphism. *Cancer Res* December. 2009; 69(24 Suppl): 1.112.
23. Xu CF, Reck BH, Xue Z, Huang L, Baker KL, Chen M, et al. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br J Cancer*. 2010; 102(9): 1.371.
24. GlaxoSmithKline. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf (Última consulta: diciembre 2020).
25. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10628001/FT_10628001.html (Última consulta: diciembre 2020).
26. Shibata T, Minami Y, Mitsuma A, Morita S, Inada-Inoue M, Oguri T, et al. Association between severe toxicity of nilotinib and UGT1A1 polymorphisms in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(2): 391-396.
27. Bykova A, Abdullaev A, Gusarova G. Polymorphism of UGT1A1 and frequency of hyperbilirubinemia in patients with chronic myeloid leukemia treated by nilotinib. *Blood*. 2014; 124 (21): 5.538.
28. Patel P, Xue Z, King KS, Parham L, Ford S, Lou Y, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on the pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(8): 2.240-2.248.
29. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, Behrens G, Manns MP, Schmidt RE, et al. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology*. 2006; 44(5): 1.324-1.332.
30. Ficha técnica de atazanavir. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83678/83678_ft.pdf (Última consulta: febrero 2021).
31. Lankisch TO, Behrens G, Ehmer U, Möbius U, Rockstroh J, Wehmeier M, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. *J Hepatol*. 2009; 50(5): 1.010-1.018.
32. Douglas AP, Savage RL, Rawlins MD. Paracetamol (acetaminophen) kinetics in patients with Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978; 13: 209-212.
33. Ullrich D, Sieg A, Blume R, Bock KW, Schröter W, Bircher J. Normal pathways for glucuronidation, sulphation and oxidation of paracetamol in Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1987; 17(3): 237-240.
34. Esteban A, Pérez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999; 24(1): 9-13.
35. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, Loidi L, Álvarez-Escolá C, Luque-Ramírez M, et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1*28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(5): 2.147-2.154.
36. Bernabeu I, Cameselle-Teijeiro J, Casanueva FF, Marazuela M. Pegvisomant-induced cholestatic hepatitis with jaundice in a patient with Gilbert's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(5): 869-872.
37. Mallea-Gil MS, Bernabeu I, Spiraquis A, Avangina A, Loidi L, Ballarín C. Pegvisomant-induced cholestatic hepatitis in an acromegalic patient with UGT1A1*28 mutation. *Case Rep Endocrinol*. 2016; 2016: 2087102.
38. Tolomeo M, Colomba C, Meli M, Cascio A. Hepatotoxicity caused by mebendazole in a patient with Gilbert's syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44(6): 985-987.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. 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 general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. 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 general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso: El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. **Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:** El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 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 periodo 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 enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:** La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico. El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. **Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:** En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración. **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.** HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté 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 y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - 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 (ver sección 5.2). 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. - 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 (ver sección 5.2) se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2.500 UI s.c. 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:** Debe seguir estos pasos:



- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR 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 de HIBOR. - 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 pliegue 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.



- 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.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. 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 que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). **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. 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 (Ver secciones 4.2 y 5.2). 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 (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 hipotensión, 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 hipotensión 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/ mm³ (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver 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 esteroides (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. 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. No se han realizado estudios de interacciones de bemparina 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 bemparina 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 bemparina, 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 bemparina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección 5.3). Los datos clínicos relativos al uso de bemparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemparina atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemparina en la leche materna. La absorción oral de bemparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a 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 HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: - Muy frecuentes (≥ 1/10). - Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10). - Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). - Raras (≥ 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 bemparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥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 sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepato biliares		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 bemparina, 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 bemparina 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: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos. Bemparina 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, bemparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemparina 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 bemparina 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 (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 bemparina, 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 bemparina, 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. Bemparina 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 bemparina en humanos. Ancianos: 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 bemparina 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 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 bemparina, 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 bemparina (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 bemparina 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 predichas 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 de bemparina 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 bemparina 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 bemparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemparina. 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.

6. DATOS FARMACOLÓGICOS.

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. 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación. No conservar a temperatura superior a 30º C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase. Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Envase para un solo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. 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. LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. HIBOR 2.500 UI. Nº de registro: 61.908. HIBOR 3.500 UI. Nº de registro: 61.907.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. 16 de abril de 1998.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS. HIBOR 2.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 6,29 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,26 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 93,09 € (IVA). HIBOR 3.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 12,18 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 54,58 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 141,36 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 160,22 € (IVA).

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 5.000 UI anti –Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 7.500 UI anti –Xa/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 10.000 UI anti –Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 12.500 UI anti –Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 5.000 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 7.500 UI/ 0,3 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 10.000 UI/ 0,4 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 12.500 UI/ 0,5 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. **4.2 Posología y forma de administración.**

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular 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. Tratamiento de la trombosis venosa profunda: HIBOR debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa), 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa) y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml. Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de HIBOR, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses. En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. **Población pediátrica.** HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté 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 y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - **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. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis en pacientes con insuficiencia renal grave (especialmente si presentan embolismo pulmonar), puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 UI anti-Xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. 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:** Debe seguir estos pasos:



- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR 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 de HIBOR. - 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 pellicio 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.



- 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.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. 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 u oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. 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 especialmente si se le administran dosis terapéuticas. Tras la valoración individual del riesgo trombótico y hemorrágico, podría ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (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 hipotensión, 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 hipotensión 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/mm³ (ver sección 4.8). 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 (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 esteroides (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. 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 el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). 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. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** 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, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad trombovenosa. Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides, ticlopidogrel 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 en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección 5.3). Los datos clínicos relativos al uso de bemparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemparina en la leche materna. La absorción oral de bemparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a 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 HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado 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 bemparina 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 sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, 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 bemparina, 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 bemparina 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: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Bemparina 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, bemparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemparina 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 bemparina 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 (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 bemparina, 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 bemparina, 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.** Bemparina 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 bemparina en humanos. Ancianos: 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 cinético de bemparina 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 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 bemparina, 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 bemparina (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 bemparina 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 predichas 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 de bemparina 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 bemparina 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 bemparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemparina. 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. **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 Período de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómeros de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml y 0,5 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. 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.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35-28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 5.000 UI. Número de registro: 64.164 HIBOR 7.500 UI. Número de registro: 64.165 HIBOR 10.000 UI Número de registro: 64.166 HIBOR 12.500 UI Número de registro: 74.793. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 5.000 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,68 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 143,28 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 300,34 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 418,40 € (IVA). HIBOR 7.500 UI/0,3 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,3 ml, 35,51 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,3 ml, 166,05 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,3 ml, 359,3 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,3 ml (envase clínico), 518,10 € (IVA). HIBOR 10.000 UI/0,4 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, 44,91 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, 197,33 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, 440,28 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,4 ml (envase clínico), 655,08 € (IVA). HIBOR 12.500 UI/0,5 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,5 ml, 56,14 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,5 ml, 234,74 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,5 ml (envase clínico), 907,62 € (IVA). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.