

## FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE SALUD

### **PARIPHARM® HEPARINA SÓDICA 5000 UI/ mL Solución Inyectable**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PARIPHARM® 5000 UI/mL Solución Inyectable

#### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

##### **Cada mL contiene:**

Heparina Sódica.....5000 UI

##### **Excipientes:**

Agua para inyección c.s.p..... 1 mL

**Contenido neto por vial: 5 mL**

(Heparina sódica 25000 UI)

#### **3. INFORMACIÓN CLÍNICA**

##### **3.1 Indicaciones terapéuticas**

- Profilaxis y tratamiento de trastornos tromboembólicos como tromboflebitis, embolia pulmonar, trombosis coronaria o venosa y enfermedad vascular oclusiva.
- Como un régimen de dosis baja para la prevención de complicaciones tromboembólicas que surgen como resultado de la cirugía cardíaca y arterial.
- Como anticoagulante durante transfusiones de sangre, circulación extracorpórea, diálisis y otras técnicas de perfusión y en muestras de sangre para fines de laboratorio.

##### **3.2 Dosis y Vía de administración**

La inyección de heparina no contiene agentes antimicrobianos y, por lo tanto, está destinada a un solo uso.

La heparina se puede administrar mediante inyección intravenosa intermitente, infusión intravenosa o inyección subcutánea profunda. No debe administrarse por vía intramuscular debido al riesgo de formación de hematoma en el sitio de inyección. Hay una amplia variación entre los individuos en la dosis requerida para controlar la tromboembolia y la dosis de heparina generalmente se determina empíricamente mediante un ajuste de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio.

**La dosis de heparina sódica debe ajustarse de acuerdo con los resultados de la prueba de coagulación del paciente.** Cuando la heparina se administra mediante infusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas en las primeras etapas del tratamiento. Cuando el medicamento se administra de forma intermitente mediante inyección

intravenosa, se deben realizar pruebas de coagulación antes de cada inyección durante las primeras etapas del tratamiento y a intervalos apropiados a partir de entonces. La dosificación se considera adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) es de 1.5 a 2 veces normal o cuando el tiempo de coagulación de la sangre total se eleva aproximadamente 2.5 a 3 veces el valor de control. Después de inyecciones subcutáneas profundas (intragrasas), las pruebas para determinar la idoneidad de la dosis se realizan mejor en muestras extraídas de 4 a 6 horas después de las inyecciones.

Cuando se agrega heparina a una solución de infusión para administración intravenosa continua, el recipiente debe invertirse al menos 6 veces para garantizar una mezcla adecuada y evitar la acumulación de la heparina en la solución.

Cuando se administra un anticoagulante oral del tipo de cumarina (o similar) en pacientes que ya reciben heparina sódica, se deben determinar las pruebas iniciales y posteriores de actividad de protrombina en un momento en que la actividad de heparina es demasiado baja para afectar el tiempo de protrombina. Esto es aproximadamente 5 horas después del último bolo IV y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si la heparina IV se infunde continuamente, el tiempo de protrombina generalmente se puede medir en cualquier momento. Al convertir la heparina en un anticoagulante oral, el anticoagulante oral debe administrarse en la cantidad inicial habitual y, posteriormente, el tiempo de protrombina debe determinarse a los intervalos habituales. Para garantizar la anticoagulación continua, es aconsejable continuar la terapia completa con heparina durante varios días después de que el tiempo de protrombina haya alcanzado el rango terapéutico. La terapia con heparina se puede suspender sin disminuir la dosis gradualmente.

#### ***Cirugía del corazón y vasos sanguíneos.***

Los pacientes sometidos a perfusión corporal total para cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de heparina sódica por kilogramo de peso corporal. Con frecuencia, se usa una dosis de 300 unidades de heparina sódica por kilogramo de peso corporal para procedimientos que duran menos de 60 minutos; o 400 unidades por kilogramo para las que se estima que duran más de 60 minutos.

#### ***Pruebas de laboratorio***

Se recomiendan recuentos periódicos de plaquetas, hematocritos y pruebas de sangre oculta en las heces durante todo el curso de la terapia con heparina, independientemente de la vía de administración.

#### ***Adulto: (basado en paciente de 68 kg)***

##### ***Profilaxis en dosis bajas de tromboembolismo postoperatorio***

Varios ensayos clínicos bien controlados han demostrado que la profilaxis con heparina en dosis bajas, administrada justo antes y después de la cirugía, reducirá la incidencia de trombosis venosa profunda posoperatoria en las piernas (según lo medido por la técnica de fibrinógeno I-125 y la venografía) y de embolia pulmonar clínica.

La terapia debe iniciarse aproximadamente dos horas antes de la cirugía. La dosis habitual es de 5.000 UI por inyección subcutánea profunda, que se repite cada 8-12 horas durante los siete días posteriores a la cirugía o hasta que el paciente esté ambulatorio, lo que sea más largo. Se recomienda rotar los sitios de inyección para evitar la formación de hematomas.

La heparina se administra mediante inyección subcutánea profunda (intragrasa, es decir, por encima de la

cresta ilíaca o la capa de grasa abdominal, brazo o muslo) con una aguja fina (calibre 25 a 26) para minimizar el trauma del tejido. Se recomienda una solución concentrada de heparina sódica. Dicha profilaxis debe reservarse para pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía mayor. Los pacientes con trastornos hemorrágicos y aquellos que se someten a cirugía cerebral o de la médula espinal, anestesia espinal, cirugía ocular u operaciones potencialmente sanguíneas deben excluirse, al igual que los pacientes que reciben anticoagulantes orales o fármacos activos plaquetarios. El valor de dicha profilaxis en la cirugía de cadera no se ha establecido. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de un aumento del sangrado durante la cirugía o después de la operación. Si se produce ese sangrado, se recomienda la interrupción de la heparina y la neutralización con sulfato de protamina. Si se desarrolla evidencia clínica de tromboembolismo a pesar de la profilaxis de dosis bajas, se deben administrar dosis terapéuticas completas de anticoagulantes a menos que estén contraindicadas. Antes de iniciar la heparinización, el médico debe descartar trastornos hemorrágicos mediante la historia clínica y las pruebas de laboratorio apropiadas, y las pruebas de coagulación apropiadas deben repetirse justo antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deben ser normales o solo ligeramente elevados en estos momentos.

#### ***Tratamiento de trombosis venosa establecida o embolia pulmonar.***

Se pueden seguir los siguientes regímenes:

i.) Infusión intravenosa continua: se puede administrar inicialmente una dosis en bolo de 5000 UI seguida de una infusión de 20000 - 40000 UI en un litro de inyección de cloruro de sodio al 0.9% o en cualquier solución compatible durante 24 horas.

ii.) Inyección intravenosa intermitente: una dosis inicial de 10,000 UI sin diluir o en 50-100 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9% seguido de 5000-10000 UI cada cuatro a seis horas.

iii.) Inyección subcutánea profunda: se debe usar un sitio diferente para cada inyección para prevenir el desarrollo de hematoma masivo. La dosis habitual es de 5000 UI inyectadas por vía intravenosa seguida de una inyección subcutánea de 10000 UI cada ocho horas o 15000 UI cada 12 horas.

#### **Pediátrico**

La dosis sugerida es de 50 UI / kg de peso corporal inicialmente por infusión intravenosa, seguida de 100 UI / kg de peso corporal cada cuatro horas (según el tiempo de coagulación) o infusión continua de 20000 UI / m<sup>2</sup> / 24 horas.

#### **Geriátrico**

Los pacientes mayores de 60 años pueden requerir dosis más bajas de heparina.

#### **Diálisis extracorpórea**

Siga cuidadosamente las instrucciones de operación de los fabricantes de equipos.

#### **Transfusión de sangre**

La adición de 400 a 600 UI por cada 100 ml de sangre completa generalmente se emplea para prevenir la coagulación. Por lo general, se mezclan 7500 UI de heparina sódica con 100 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% y luego se agregan de 6 a 8 ml de esta solución estéril a cada 100 ml de sangre completa.

#### **Muestras de laboratorio**

70 a 150 UI de heparina sódica por cada 10 a 20 ml de muestra de sangre completa generalmente se

emplea para prevenir la coagulación de la muestra. Los recuentos de leucocitos deben realizarse en sangre heparinizada dentro de las 2 horas posteriores a la adición de la heparina. La sangre heparinizada no debe usarse para las pruebas de fragilidad de isoaglutinina, complemento o eritrocitos o el recuento de plaquetas.

### **3.3 Contraindicaciones**

La inyección de heparina no debe administrarse por inyección intramuscular debido a la mayor incidencia de hematomas, irritación y dolor en el lugar de la inyección. La heparina está contraindicada en las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad conocida a la heparina o productos de cerdo
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina y trombocitopenia y trombosis inducida por heparina.
- Trombocitopenia severa o pacientes para los que las pruebas de coagulación sanguínea adecuadas, por ejemplo, el tiempo de coagulación de la sangre completa, el tiempo parcial de tromboplastina, etc., no se puede realizar a intervalos apropiados (para la administración de la dosis completa de heparina)
- La heparina sódica no debe administrarse a pacientes en un estado de sangrado activo incontrolable (ver sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales de uso) excepto cuando esta condición sea el resultado de una coagulación intravascular diseminada.

### **3.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### **Hemorragia**

La hemorragia puede ocurrir en prácticamente cualquier sitio en pacientes que reciben heparina. Una caída inexplicable del hematocrito, una caída de la presión sanguínea o cualquier otro síntoma inexplicable debe llevar a una consideración seria de un evento hemorrágico. La heparina debe usarse con extrema precaución en condiciones en las que existe un mayor riesgo de hemorragia, como:

#### ***Gastrointestinal***

Úlceras gástricas o duodenales, drenaje continuo por sonda del estómago o intestino delgado.

#### ***Cardiovascular***

Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa.

#### ***Quirúrgico***

Durante e inmediatamente después (a) punción lumbar o anestesia espinal, o (b) cirugía mayor, especialmente aquellas que involucran el cerebro, los ojos o la médula espinal.

#### ***Hematológico***

Afecciones asociadas con un aumento de las tendencias hemorrágicas, como hemofilia, trombocitopenia y algunas purpuras vasculares.

El efecto anticoagulante de la heparina aumenta con el tratamiento concurrente con antitrombina III (humana) en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina III. Por lo tanto, para evitar sangrado, se recomienda una dosis reducida de heparina durante el tratamiento con antitrombina III (humana).

Los pacientes de edad avanzada (pacientes mayores de 60 años), en particular las mujeres, parecen tener

un mayor riesgo de hemorragia y deben controlarse cuidadosamente.

#### **Otro**

Las condiciones de los pacientes, como la menstruación, la enfermedad hepática con hemostasia alterada y la enfermedad renal, deben tenerse en cuenta cuando se administra heparina.

La terapia con heparina aumenta el riesgo de hemorragia localizada durante y después de los procedimientos quirúrgicos orales (dentales). Por lo tanto, puede ser aconsejable reducir o suspender temporalmente la dosis de heparina antes de la cirugía oral.

Los pacientes ambulatorios deben ser advertidos de los riesgos hemorrágicos en caso de posible trauma.

#### **Hematomas espinales / epidurales**

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural / espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para ser anticoagulados con heparina no fraccionada o heparinas / heparinoides de bajo peso molecular para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede resultar en parálisis a largo plazo o permanente.

El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes para la administración de analgesia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural o espinal traumático o repetido.

Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial versus el riesgo antes de la intervención neuroaxial en pacientes con anticoagulación o anticoagulados para la tromboprofilaxis.

#### **Trombocitopenia**

La aparición de trombocitopenia se ha informado en pacientes que reciben heparina, con una incidencia de 0% a 30%. Los recuentos de plaquetas deben obtenerse al inicio y periódicamente durante la administración de heparina. La trombocitopenia inducida por heparina puede ser de dos tipos. El primero es una disminución aguda, pero generalmente leve, en el recuento de plaquetas que ocurre dentro de 1 a 4 días del inicio de la terapia. Un efecto directo de la heparina en la agregación plaquetaria parece ser el responsable. La trombocitopenia leve (recuento mayor de 100,000 / mm<sup>3</sup>) puede permanecer estable o revertida incluso si se continúa con la heparina. El segundo tipo es una trombocitopenia de inicio tardío, que tiene una base inmunológica y es más grave. Suele aparecer después de 7 a 11 días de heparina, aunque su inicio puede ser más rápido en algunos pacientes. Generalmente es reversible, el recuento de plaquetas generalmente comienza a volver a la normalidad dentro de los 4 días posteriores a la interrupción de la heparina. Sin embargo, la trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse de cerca. Si el recuento cae por debajo de 100,000 / mm<sup>3</sup> o si se desarrolla trombosis recurrente (ver sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales de uso: trombocitopenia inducida por heparina y trombocitopenia y trombosis inducida por heparina), el producto de heparina debe suspenderse y, si es necesario, administrar un anticoagulante alternativo.

#### **Trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y Trombocitopenia y trombosis inducida por heparina (TTIH)**

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una reacción grave mediada por anticuerpos resultante de la agregación irreversible de plaquetas. TIH puede progresar al desarrollo de trombosis venosas y arteriales, una afección denominada trombocitopenia y trombosis inducida por heparina (TTIH), el llamado "síndrome del coágulo blanco". Los eventos tromboticos también pueden ser la presentación inicial de HIT. Estos eventos tromboembólicos graves incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa cerebral, isquemia de extremidades, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden conducir a amputación y posiblemente la muerte. La trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse de cerca. Si el recuento de plaquetas cae por debajo de  $100,000 / \text{mm}^3$  o si se desarrolla una trombosis recurrente, el producto de heparina debe suspenderse de inmediato y se deben considerar anticoagulantes alternativos si los pacientes requieren anticoagulación continua.

### **Inicio retrasado de TIH y TTIH**

La trombocitopenia inducida por heparina y la trombocitopenia y trombosis inducida por heparina pueden ocurrir hasta varias semanas después de la interrupción de la terapia con heparina. Los pacientes que presentan trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de la heparina deben ser evaluados para TIH y TTIH.

### **Necrosis cutánea**

Con la administración subcutánea de heparina se han descrito algunos casos de necrosis cutánea, a veces precedida por lesiones eritematosas dolorosas. En estos casos, se aconseja la suspensión inmediata del tratamiento.

### **Resistencia a la heparina**

El aumento de la resistencia a la heparina se encuentra frecuentemente en fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones con tendencias trombosantes, infarto de miocardio, cáncer, en pacientes posquirúrgicos y pacientes con deficiencia de antitrombina III. Puede estar justificado el ajuste de las dosis de heparina en función de los niveles de antifactor Xa.

### **Pruebas del paciente**

La terapia con heparina debe controlarse cuidadosamente y ajustarse a los resultados de la prueba de coagulación del paciente. Esto reducirá el riesgo de sobredosis y la consiguiente hemorragia. También es importante como señal preventiva para el desarrollo de efectos adversos graves como la trombocitopenia. Si la prueba de coagulación se prolonga indebidamente o si se produce una hemorragia, la heparina sódica debe suspenderse de inmediato.

### **Hipersensibilidad**

Como la heparina se deriva de tejidos animales, debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergia, ya que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (ver sección 3.8 Efectos adversos (efectos indeseables)).

### **Hipercalemia**

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona que conduce a hipercalemia, particularmente en pacientes con niveles elevados de potasio plasmático o en riesgo de niveles elevados de potasio, como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal o tomar medicamentos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de potasio, como los inhibidores de la ECA. El riesgo de hipercalemia parece aumentar con la duración del tratamiento, pero normalmente es reversible.

**Uso en insuficiencia hepática**

Consulte la sección 4.2 Farmacocinética y la sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales: Otros.

**Uso en insuficiencia renal**

Consulte la sección 4.2 Farmacocinética y la sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales: Otros.

**Uso en ancianos**

Los pacientes de edad avanzada (pacientes mayores de 60 años), en particular las mujeres, parecen tener un mayor riesgo de hemorragia y deben controlarse cuidadosamente. (Ver sección 3.2 Dosis y método de administración).

**Uso pediátrico**

(Ver sección 3.2 Dosis y método de administración).

**Pruebas de laboratorio**

Se recomiendan recuentos periódicos de plaquetas, hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces durante todo el curso de la terapia con heparina, independientemente de la vía de administración.

**Efectos sobre las pruebas de laboratorio.*****Hiperaminotransferasemia***

Se han producido elevaciones significativas de los niveles de aminotransferasa [transaminasa glutámico oxalacética sérica (SGOT) y transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT)] en un alto porcentaje de pacientes (y sujetos sanos) que han recibido heparina. Dado que las determinaciones de aminotransferasas son importantes en el diagnóstico diferencial de infarto de miocardio, enfermedad hepática y embolia pulmonar, los aumentos que podrían ser causados por fármacos como la heparina deben interpretarse con precaución.

**3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción****Anticoagulantes orales**

La heparina sódica puede prolongar el tiempo de protrombina en una etapa. Por lo tanto, cuando se administra heparina sódica con dicumarol o warfarina sódica, debe transcurrir un período de al menos 5 horas después de la última dosis intravenosa o 24 horas después de la última dosis subcutánea antes de extraer la sangre si se va a obtener un tiempo de protrombina válido.

**Inhibidores plaquetarios**

Los medicamentos como la aspirina, el dextrano, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, hidroxicloroquina y otros que interfieren con las reacciones de agregación plaquetaria (la principal defensa hemostática de los pacientes heparinizados) pueden inducir a sangrado y deben usarse con precaución en pacientes que reciben heparina sódica. Cuando no se pueda evitar el uso concomitante, se debe realizar un cuidadoso monitoreo clínico y biológico.

**Medicamentos que antagonizan las acciones de la heparina**

La nitroglicerina intravenosa administrada a pacientes heparinizados puede provocar una disminución del tiempo parcial de tromboplastina con el consiguiente efecto de rebote al suspenderla nitroglicerina. Se recomienda un control cuidadoso del tiempo parcial de tromboplastina y un ajuste de la dosis de heparina

durante la administración conjunta de heparina y nitroglicerina intravenosa.

#### **Agentes que aumentan el potasio sérico**

Como la heparina disminuye la producción de aldosterona, puede producirse una elevación del potasio sérico. Uso concomitante de inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida) o suplementos de potasio pueden conducir a aumentos significativos en el potasio sérico.

#### **Otras interacciones**

Digitalis, las tetraciclinas, nicotina o antihistamínicos pueden contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante de la heparina sódica. La heparina debe usarse con precaución en pacientes que reciben otros medicamentos, como alteplasa, estreptoquinasa y uroquinasa, que afectan el proceso de coagulación y que, por lo tanto, pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Otros medicamentos que pueden potenciar el efecto de la heparina incluyen probenecid, ácido etacrínico, antagonistas de la vitamina K, agentes citostáticos, cefamandol, ácido valproico y propiltiouracilo. Las altas dosis de penicilinas, algunos medios de contraste, asparaginasa (colaspasa) y epoprostenol también pueden afectar el proceso de coagulación y aumentar el riesgo de hemorragia.

Los grandes bebedores de alcohol tienen un mayor riesgo de hemorragia asociada a heparina que los moderados o no bebedores.

La evidencia experimental sugiere que la heparina puede antagonizar las acciones de ACTH, corticosteroides e insulina.

#### **Efecto de la heparina sobre otros medicamentos**

La heparina puede aumentar el efecto de los agentes antidiabéticos orales como las sulfonilureas, así como las benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, oxazepam) y el propranolol.

### **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Efectos sobre la fertilidad**

Datos no disponibles.

#### **Uso en el embarazo - Categoría C**

No se han realizado estudios de reproducción en animales con heparina sódica. Tampoco se sabe si la heparina sódica puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. El uso a largo plazo (> 3 a 5 meses) de dosis terapéuticas de heparina durante el embarazo puede aumentar el riesgo de osteoporosis. La terapia con heparina durante el último trimestre y el período posparto inmediato se asocia con un riesgo de hemorragia materna. La heparina sódica debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

El uso de heparina durante el embarazo se ha asociado con eventos adversos que incluyen muerte perinatal y prematuridad.

#### **Uso en lactancia.**

La heparina no se excreta en la leche materna.



### **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Los efectos de este medicamento sobre la capacidad de una persona para conducir y utilizar máquinas no se evaluaron como parte de su registro. Los pacientes deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas hasta que sepan que el medicamento no afecta negativamente a estas capacidades.

### **3.8 Reacciones Adversas**

#### **Hematológico**

La hemorragia es el mayor riesgo asociado con la terapia con heparina. Un tiempo de coagulación demasiado prolongado o un sangrado menor durante la terapia generalmente se pueden controlar retirando el medicamento.

El sangrado del tracto gastrointestinal o urinario durante la terapia anticoagulante puede indicar la presencia de una lesión oculta subyacente. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio, pero ciertas complicaciones hemorrágicas específicas pueden ser difíciles de detectar.

Hipoaldosteronismo, hemorragia suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal aguda resultante, ha ocurrido durante la terapia anticoagulante. Por lo tanto, dicho tratamiento debe suspenderse en pacientes que desarrollan signos y síntomas de hemorragia suprarrenal aguda e insuficiencia. El inicio de la terapia correctiva no debe depender de la confirmación de diagnóstico del laboratorio, ya que cualquier retraso en una situación aguda puede resultar en la muerte del paciente.

La hemorragia ovárica (cuerpo lúteo) se desarrolló en varias mujeres en edad reproductiva que recibieron terapia anticoagulante a corto o largo plazo. Esta complicación si no se reconoce puede ser fatal.

Se ha producido hemorragia retroperitoneal.

Hematoma espinal, hematoma epidural.

#### **Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y Trombocitopenia y trombosis inducida por heparina (TTIH) y aparición tardía de TIH y TTIH:**

La aparición de trombocitopenia se ha informado en pacientes que reciben heparina, con una incidencia de 0% a 30%. Aunque a menudo es leve y no tiene una importancia clínica obvia, dicha trombocitopenia puede ir acompañada de complicaciones tromboembólicas graves, como necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden provocar amputación, infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular y posiblemente la muerte (ver sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales de uso). También se ha informado de trombocitopenia de inicio tardío. Si esto ocurre, se indica retiro de la heparina.

#### **Irritación local**

Se ha informado de necrosis de la piel en el sitio de inyección y se cree que es una manifestación local de agregación plaquetaria y trombosis inducida por heparina. Esto debe tomarse como una señal de advertencia en pacientes que lo desarrollan y la terapia con heparina debe suspenderse inmediatamente. La irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o ulceración pueden seguir a la inyección subcutánea profunda (intragrasa) de heparina sódica. Estas complicaciones son mucho más comunes después del uso intramuscular, y no se recomienda su uso.

### **Hipersensibilidad**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad generalizada, con escalofríos, fiebre y urticaria como las manifestaciones más frecuentes. El asma, rinitis, lagrimeo, dolor de cabeza, náuseas y vómitos y las reacciones anafilactoides (incluido el shock) ocurren muy raramente. Puede causar picazón y ardor, especialmente en el sitio plantar de los pies.

### **Misceláneo**

Osteoporosis después de la administración a largo plazo de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, hipercalemia (debido a la supresión de aldosterona), alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipidemia de rebote sobre la interrupción de la heparina sódica también se han informado.

Se ha producido hipereosinofilia, que es reversible al suspender el tratamiento con heparina.

La supresión de las funciones renales se produjo después de la administración a largo plazo de altas dosis de heparina.

Se han producido elevaciones significativas de los niveles de aminotransferasa (SGOT y SGPT) en un alto porcentaje de pacientes (y sujetos sanos) que han recibido heparina.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Debe reportar, si presenta cualquier reacción nociva no intencionada durante o después del uso del medicamento u otro producto farmacéutico que este administrando al paciente para su profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Así mismo debe reportar cualquier evento no deseado que le cause un daño al paciente, u otra persona, por uso del producto.

Primero, debe reportar a su médico tratante o farmacéutico las reacciones presentadas no descritas dentro de las indicaciones del producto. Segundo, se invita a los profesionales sanitarios y a los pacientes a notificar las sospechas de reacciones adversas al Área de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la empresa OQCORP S.A.C. Finalmente, usted puede contactarse con la citada área al número (+01) 3267200 anexo 318 o al WhatsApp (+51)924522052 y al correo electrónico [farmacovigilanciaoqcorp@corpol.com.pe](mailto:farmacovigilanciaoqcorp@corpol.com.pe)

**“Debe comunicar a su médico tratante o a su farmacéutico cualquier reacción adversa”.**

### **3.9 Sobredosis y tratamiento**

El signo habitual de sobredosis es sangrado o hemorragia. Las hemorragias nasales, la sangre en orina o heces alquitranadas pueden observarse como el primer signo de sangrado. Hematomas o formaciones petequiales fáciles pueden preceder al sangrado franco.

#### **Tratamiento**

Se debe retirar el medicamento y determinar el tiempo de coagulación y el recuento de plaquetas. El tiempo de coagulación prolongado indicará que existe un efecto anticoagulante que requiere neutralización y, en este caso, se debe administrar sulfato de protamina. La dosis debe calcularse mediante la valoración de los requisitos individuales del paciente, pero como guía general, aproximadamente 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 UI de heparina (mucosa) que se ha inyectado en los 15 minutos

anteriores. No se deben administrar más de 50 mg, muy lentamente, en un período de 10 minutos. Como la heparina se elimina continuamente, la dosis debe reducirse a medida que transcurre el tiempo. Aunque el metabolismo de la heparina es complejo, se puede suponer que, con el fin de elegir una dosis de protamina, tiene una vida media de aproximadamente media hora después de la inyección intravenosa.

La administración de sulfato de protamina puede causar reacciones hipotensivas y anafilactoides graves. Debido a que se han informado reacciones fatales que a menudo se asemejan a la anafilaxia, el medicamento debe administrarse solo cuando las técnicas de reanimación y el tratamiento del shock anafilactoide están disponibles.

Para obtener información adicional, se debe consultar el etiquetado de la inyección de sulfato de protamina.

#### **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **4.1 Propiedades farmacodinámicas**

###### **Mecanismo de acción**

Anticoagulante.

La heparina es un mucopolisacárido natural con actividad anticoagulante *in vitro* e *in vivo*.

La heparina inhibe las reacciones que conducen a la coagulación de la sangre y a la formación de coágulos de fibrina tanto *in vitro* como *in vivo*. La heparina actúa en múltiples sitios en el sistema de coagulación normal. Pequeñas cantidades de heparina en combinación con antitrombina III (cofactor de heparina) pueden inhibir la trombosis al inactivar el Factor X activado e inhibir la conversión de protrombina en trombina. Una vez que se ha desarrollado la trombosis activa, grandes cantidades de heparina pueden inhibir la coagulación adicional al inactivar la trombina y evitar la conversión de fibrinógeno en fibrina. La heparina también previene la formación de un coágulo de fibrina estable al inhibir la activación del factor estabilizador de la fibrina.

###### **Ensayos clínicos**

Datos no disponibles.

##### **4.2 Propiedades farmacocinéticas**

La acción anticoagulante es inmediata después de la inyección intravenosa y es efectiva durante tres a seis horas. Después de la inyección subcutánea profunda, la absorción es variable entre los pacientes, aunque el inicio de la actividad es de entre 20 y 60 minutos. La heparina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. No atraviesa la placenta y no se excreta en la leche materna.

El tiempo de sangrado generalmente no se ve afectado por la heparina. El tiempo de coagulación se prolonga con dosis terapéuticas completas de heparina; En la mayoría de los casos, las dosis bajas de heparina no lo afectan de manera medible.

Los pacientes mayores de 60 años, después de dosis similares de heparina, pueden tener niveles plasmáticos más altos de heparina y tiempos de tromboplastina parcial activados (APTT) más largos en comparación con pacientes menores de 60 años.

Los niveles plasmáticos máximos de heparina se alcanzan 2 a 4 horas después de la administración subcutánea, aunque existen considerables variaciones individuales. Los gráficos lineales de las concentraciones plasmáticas de heparina con tiempo para un amplio rango de niveles de dosis son lineales, lo que sugiere la ausencia de procesos de orden cero. El hígado y el sistema retículo endotelial son los sitios de biotransformación. La curva de eliminación bifásica, una fase alfa que disminuye rápidamente ( $t_{1/2} = 10$  minutos) y, después de los 40 años, una fase beta más lenta indica la absorción en los órganos. La ausencia de una relación entre la vida media anticoagulante y la vida media de concentración puede reflejar factores tales como la unión a proteínas de la heparina. La vida media puede ser ligeramente prolongada en la insuficiencia renal, disminuir en pacientes con embolia pulmonar y aumentar o disminuir en pacientes con trastornos hepáticos. La heparina se excreta en la orina, principalmente como metabolitos, aunque, después de la administración de grandes dosis, hasta el 50% puede excretarse sin cambios.

La heparina no tiene actividad fibrinolítica; por lo tanto, no lisa los coágulos existentes.

#### **4.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

##### **Genotoxicidad**

No se han realizado estudios de reproducción en animales sobre mutagénesis o deterioro de la fertilidad.

##### **Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la heparina.

### **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **5.1 Lista de excipientes**

Agua para inyección.

#### **5.2 Incompatibilidades**

La inyección de heparina es incompatible con determinadas sustancias en solución. Se debe consultar literatura especializada para verificar con qué sustancias se han observado incompatibilidades. Se han notificado las siguientes incompatibilidades: alteplasa, sulfato de amikacina, clorhidrato de amiodarona, ampicilina sódica, aprotinina, cefalotina sódica, citarabina, dacarbazina, clorhidrato de daunorrubicina, diazepam, clorhidrato de dobutamina, lactobionato de eritromicina, sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de oxitetraciclina, sulfato de polimixina B, sulfato de estreptomina, sulfato de tetraciclina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de vancomicina, succinato sódico de hidrocortisona, doxorubicina, droperidol, ciprofloxacina, mitozantrona, sulfato de morfina pentahidrato, lactato de haloperidol, clorhidrato de prometazina, codeína fosfato hemihidrato, hialuronidasa, bencilpenicilina sódica, clorhidrato de metadona, clorhidrato de petidina, metilicina sódica, reteplasa, bitartrato de levorfanol, algunas fenotiazinas y sulfato de vinblastina.

También se ha informado que la heparina sódica es incompatible con besilato de cisatracurio, hidrocloreto de labetalol e hidrocloreto de nicardipina. La mezcla con glucosa puede tener efectos variables. Se ha informado de incompatibilidad entre la heparina y la emulsión grasa.

**5.3 Tiempo de vida útil**

3 años. No utilice **PARIPHARM® 5000 UI/mL Solución Inyectable** después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

**5.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C. No congelar.

Después de la dilución el producto debe ser utilizado inmediatamente.

**5.5 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón foldcote x 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250 y 500 viales de vidrio tipo I incoloro x 5 mL.

**5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del producto biológico no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**FECHA DE REVISION:**

Julio 2024