

PINE 5 000 U.I./mL

Solución inyectable

(Heparina sódica)

Vía de administración: Intravenosa – Subcutánea

COMPOSICIÓN

Cada mL contiene:

Heparina sódica.....5 000 U.I.

Cada vial x 5 mL contiene:

Heparina sódica.....25 000 U.I.

Excipientes: Cloruro de sodio, alcohol bencílico, hidróxido de sodio, agua para inyección c.s.p.

INFORMACIÓN CLÍNICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- ✓ Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
- ✓ Para circulación extracorpórea y hemodiálisis.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración

Por perfusión intravenosa continua en glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% o por inyección intravenosa intermitente o por inyección subcutánea.

Dado que la acción de la heparina es de corta duración, se prefiere la administración por perfusión intravenosa o inyección subcutánea a las inyecciones intravenosas intermitentes.

Dosis

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar:

Adultos:

Dosis inicial: 5 000 U.I. por vía intravenosa (pueden ser necesarias 10 000 U.I. en caso de embolia pulmonar grave)

Dosis de mantenimiento: 1 000 - 2 000 U.I./ hora como perfusión intravenosa (24 000 a 48 000 U.I./día) o 5 000 - 10 000 U.I. cada 4 horas como inyección intravenosa (30 000 a 60 000 U.I./día) o 10 000 - 20 000 U.I. cada 12 horas por vía subcutánea

Adulto mayor:

Puede ser aconsejable la reducción de la dosis.

Población pediátrica:

Dosis inicial: 50 U.I./kg por vía intravenosa sin superar la dosis del adulto.

Dosis de mantenimiento: 15-25 U.I./kg/hora por perfusión intravenosa o 250 U.I./kg cada 12 horas por vía subcutánea o 100 U.I./kg cada 4 horas por inyección intravenosa - sin exceder la dosis del adulto.

Este producto contiene alcohol bencílico y no debe administrarse a niños (hasta 3 años) durante más de una semana ni a recién nacidos (hasta 4 semanas) a menos que sea necesario, ver sección **Advertencias y precauciones especiales de uso**.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática y trombocitopenia no inducida por heparina:

Es posible que se requiera una dosis más baja.

Para circulación extracorpórea

Adultos:

Máquina de circulación extracorpórea:

Dosis inicial de 300 U.I./kg por vía intravenosa, luego ajustada para mantener el tiempo de coagulación activado (ACT) en el rango de 400-500 segundos.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática y trombocitopenia no inducida por heparina:

Es posible que se requiera una dosis más baja.

Adulto mayor:

Es posible que se requiera una dosis más baja.

Población pediátrica:

Inicialmente, se debe utilizar la dosis de tratamiento estándar. Las dosis posteriores y/o los intervalos de dosificación deben ajustarse individualmente de acuerdo con los cambios en el tiempo de coagulación de la trombina, el tiempo de coagulación de la sangre total y/o el tiempo de tromboplastina parcial activado.

Este producto contiene alcohol bencílico y no debe administrarse a niños (hasta 3 años) durante más de una semana ni a recién nacidos (hasta 4 semanas) a menos que sea necesario, ver sección **Advertencias y precauciones especiales de uso**.

Hemodiálisis y hemofiltración:

Adultos:

Dosis inicial: 1 000 - 5 000 U.I.

Dosis de mantenimiento: 1 000 - 2 000 U.I. /hora, ajustada para mantener el tiempo de coagulación > 40 minutos.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática y trombocitopenia no inducida por heparina:

Puede ser aconsejable la reducción de la dosis.

Adulto mayor:

Es posible que se requiera una dosis más baja.

Población pediátrica:

Inicialmente, se debe utilizar la dosis de tratamiento estándar. Las dosis posteriores y/o los intervalos de dosificación deben ajustarse individualmente de acuerdo con los cambios en el tiempo de coagulación de la trombina, el tiempo de coagulación de la sangre total y/o el tiempo de tromboplastina parcial activado.

Este producto contiene alcohol bencílico y no debe administrarse a niños (hasta 3 años) durante más de una semana ni a recién nacidos (hasta 4 semanas) a menos que sea necesario, ver sección **Advertencias y precauciones especiales de uso**.

Resistencia a la heparina

Para pacientes con susceptibilidad alterada a la heparina o resistencia a la heparina, pueden requerirse dosis desproporcionadamente más altas de heparina para lograr el efecto deseado. Véase también la sección **Advertencias y precauciones especiales de uso**.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a uno o más de los excipientes incluidos en la sección **listado de excipientes**.

Trombocitopenia actual o previa inducida por heparina (tipo II).

Los riesgos y beneficios relativos de la heparina deben evaluarse cuidadosamente en pacientes con tendencia al sangrado o pacientes con un sitio de sangrado real o potencial, por ejemplo, hernia diafragmática (hernia de hiato), úlcera de estómago (ulcus pepticum), tumor (neoplasia), endocarditis bacteriana, retinopatía, hemorroides sangrantes, sospecha de hemorragia intracraneal, trombosis cerebral o amenaza de aborto espontáneo. La anestesia epidural está contraindicada para mujeres embarazadas durante el trabajo de parto si están siendo tratadas con heparina.

La anestesia regional para procedimientos quirúrgicos electivos está contraindicada, ya que el uso de heparina en casos muy raros puede estar asociado con hematoma epidural o espinal, lo que puede resultar en parálisis a largo plazo o permanente.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipersensibilidad

La heparina debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a la heparina de bajo peso molecular.

Sangrado

En general, se deben evitar los medicamentos que afectan la función plaquetaria o el sistema de coagulación en combinación con heparina (ver sección **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

La heparina no debe administrarse como inyección intramuscular debido al riesgo de hematoma.

Deben evitarse las inyecciones intramusculares simultáneas, la punción lumbar o similares debido a un mayor riesgo de hemorragia.

Se debe tener precaución cuando se administra heparina a pacientes con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Hiperpotasemia

Los productos de heparina pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona, lo que puede provocar hiperpotasemia. Esto es especialmente cierto para los pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica previa, potasio plasmático elevado o pacientes que usan medicamentos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración del tratamiento, pero suele ser reversible. A los pacientes en riesgo se les debe medir el potasio plasmático antes de iniciar la terapia con heparina y se les debe controlar regularmente a partir de entonces, especialmente si la terapia dura más de 7 días.

Anestesia neuroaxial

En pacientes sometidos a anestesia epidural o raquídea o a punción raquídea, el uso profiláctico de heparina puede asociarse muy raramente con hematoma epidural o raquídeo, que puede provocar una parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, con el uso simultáneo de fármacos que afectan a la hemostasia como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulación y con punciones traumáticas o repetidas. Se deben evaluar las características del producto y el perfil del paciente para determinar el intervalo entre la última administración de heparina a dosis profilácticas y la colocación o retiro de catéteres epidurales o espinales. La dosis siguiente no debe administrarse hasta que hayan pasado al menos cuatro horas. El retratamiento debe posponerse hasta que se complete el procedimiento quirúrgico.

Si un médico decide administrar anticoagulantes junto con anestesia epidural o raquídea, se debe utilizar una vigilancia extrema y un control frecuente para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico, como dolor de espalda, déficits sensoriales y motores, y disfunción intestinal o vesical. Se debe instruir a los pacientes para que informen a una enfermera o médico inmediatamente si experimentan alguno de estos.

Trombocitopenia inducida por heparina

Debido al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por el sistema inmunitario (tipo II), se deben medir los recuentos de plaquetas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. La heparina debe interrumpirse en pacientes que desarrollen trombocitopenia inducida por heparina mediada por el sistema inmunitario (tipo II) (ver las secciones **Contraindicaciones y Reacciones adversas**). Los recuentos de plaquetas generalmente volverán a la normalidad dentro de las 2 a 4 semanas posteriores a la reducción.

La trombocitopenia inducida por heparina o la trombocitopenia con trombosis inducida por heparina pueden ocurrir varias semanas después de la interrupción del tratamiento con heparina. Los pacientes que desarrollan trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de la heparina deben ser evaluados para detectar trombocitopenia inducida por heparina y trombocitopenia con trombosis inducida por heparina.

La heparina de bajo peso molecular no debe utilizarse como alternativa a la heparina en casos de trombocitopenia inducida por heparina (tipo II).

Alcohol bencílico

Heparina 5 000 U.I./mL contiene 45 mg de alcohol bencílico en cada vial de 5 mL, correspondiente a una solución de 9 mg/mL. El alcohol bencílico puede causar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides.

Se debe tener precaución cuando se administra heparina a pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en el cuerpo del paciente y causar acidosis metabólica.

El alcohol bencílico está asociado con el riesgo de efectos secundarios graves, que incluyen dificultades para respirar (llamado "síndrome de jadeo") en niños pequeños y muerte en recién nacidos.

Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que puede ocurrir toxicidad. La heparina no debe administrarse a bebés recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

La heparina no debe administrarse durante más de una semana a niños pequeños (menores de 3 años) debido al riesgo de acumulación.

Se debe investigar si se debe administrar Heparina a mujeres embarazadas y lactantes. Esto se debe a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en el cuerpo del paciente y causar acidosis metabólica.

Sodio

Este medicamento contiene 23,5 mg de sodio por vial, correspondiente al 1,18% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La heparina puede prolongar el tiempo de protrombina en una etapa. En consecuencia, cuando se administra Heparina con dicumarol o warfarina sódica, deben transcurrir al menos 5 horas después de la última dosis intravenosa de heparina antes de que se tome la muestra de sangre para obtener un tiempo de protrombina válido.

El efecto anticoagulante de la heparina puede potenciarse con la administración simultánea de otros fármacos que afecten a la función plaquetaria o al sistema de coagulación, como inhibidores de la agregación plaquetaria, trombolíticos, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antagonistas de la vitamina K, dextranos, proteína C activada. Si tales combinaciones no pueden evitarse, se requiere un control clínico y biológico cuidadoso. Nitratos: Se ha informado una actividad reducida de la heparina con la perfusión intravenosa concomitante con trinitroglicerol.

El uso combinado con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia.

ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La heparina está contraindicada en mujeres con aborto inminente (ver sección **Contraindicaciones**).

Los datos de mujeres embarazadas no indican un riesgo de malformación debido a la toxicidad o toxicidad fetal/neonatal de la heparina.

La heparina no atraviesa la placenta y puede usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario. La heparina contiene alcohol bencílico (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de uso**). Este conservante puede atravesar la placenta.

Anestesia epidural

Se debe tener precaución al tratar a pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, especialmente durante el parto y la anestesia epidural (ver secciones **Contraindicaciones** y **Advertencias y precauciones especiales de uso**). Debido al riesgo de hematoma espinal, el tratamiento con dosis de heparina está contraindicado en pacientes que reciben anestesia neuroaxial (ver sección **Contraindicaciones**). Por lo tanto, la anestesia epidural para mujeres embarazadas siempre debe demorarse al menos 4 a 6 horas después de la administración intravenosa de la última dosis de heparina del tratamiento y 8 a 12 horas después de la administración subcutánea de la última dosis del tratamiento de heparina. Se pueden utilizar dosis profilácticas siempre que haya un retraso de 4 a 6 horas entre la última dosis de heparina y la inserción de la aguja o catéter (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Lactancia

La heparina no se excreta en la leche materna y puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de la heparina en la fertilidad humana.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

La heparina no afecta o solo afecta levemente la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Sangrado:

La principal complicación resultante del tratamiento con heparina es el sangrado. Un tiempo de coagulación excesivamente largo o un sangrado menor durante el tratamiento generalmente se pueden controlar al suspender el medicamento. Es importante comprender que el sangrado gastrointestinal o el sangrado del tracto urinario durante la terapia de anticoagulación pueden 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.

Se ha producido hemorragia suprarrenal con la consiguiente insuficiencia suprarrenal aguda durante el tratamiento con anticoagulantes. Por lo tanto, dicho tratamiento debe suspenderse en pacientes que desarrollen signos y síntomas de hemorragia suprarrenal aguda e insuficiencia suprarrenal. El inicio del tratamiento correctivo no debe depender de la confirmación del diagnóstico por laboratorio, ya que cualquier retraso en una situación de emergencia puede resultar en la muerte del paciente.

Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II):

La trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II) es un efecto secundario poco común pero bien conocido asociado con la terapia con heparina. La trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II) se manifiesta dentro de los 5 a 14 días posteriores a la administración de la primera dosis. Además, se ha descrito una variante de una manifestación anterior en pacientes previamente expuestos a heparina. La trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II) puede estar asociada con trombosis arterial y venosa. El tratamiento con heparina debe suspenderse en todos los casos de trombocitopenia inducida por heparina mediada por el sistema inmunitario (tipo II) (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Otros efectos secundarios comunes son niveles elevados de transaminasas (AST, ALT) y gamma-GT de forma moderada y transitoria.

Se han observado y notificado los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Heparina con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Efectos secundarios

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Sistema sanguíneo y linfático		trombocitopenia		
Sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Sistema endocrino			Hipoaldosteronismo	Insuficiencia suprarrenal
Metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia de rebote	Hiperpotasemia, hipopotasemia		
Enfermedades vasculares	hemorragia, contusión			Epistaxis
Piel y tejido subcutáneo		Alopecia, necrosis de la piel		
Huesos, articulaciones, músculos y tejido conectivo		Osteoporosis		
Riñones y vías urinarias				Hematuria
El sistema reproductivo y las mamas.		Priapismo		

Síntomas generales y reacciones en el lugar de administración		Reacción en el sitio de inyección		
Investigaciones	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa			

Los nódulos eritematosos, o placas infiltradas ya veces similares a eczemas, en el sitio de las inyecciones subcutáneas son comunes. Ocurren 3-21 días después de iniciar el tratamiento con heparina.

Notificación de sospechas de efectos secundarios

Una vez que se aprueba el medicamento, es importante informar los posibles efectos secundarios. Permite el seguimiento continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se debe notificar a través del responsable de nuestra institución al correo farmacovigilancia@disdany.com.pe.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

El sangrado es el signo más importante de sobredosis de heparina.

Como la heparina se elimina rápidamente, la interrupción del tratamiento es suficiente en caso de sangrado leve. En casos de sangrado severo, la heparina se puede neutralizar con sulfato de protamina, que se inyecta lentamente por vía intravenosa. 1 mg de sulfato de protamina neutraliza aprox. 100 U.I. de heparina. Sin embargo, la dosis requerida de sulfato de protamina puede variar en relación con el momento de la administración de heparina y la dosis administrada.

Es importante evitar la sobredosis de sulfato de protamina, ya que la propia protamina tiene propiedades anticoagulantes. Una dosis única de sulfato de protamina nunca debe exceder los 50 mg. La inyección intravenosa de protamina puede provocar un descenso repentino de la presión arterial, bradicardia, disnea y sofocos transitorios, pero estos pueden evitarse o disminuirse mediante una administración lenta y cuidadosa.

Parto

B

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: B 01 AB 01. Agentes antitrombóticos.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La heparina previene la coagulación de la sangre in vivo e in vitro. Potencia la inhibición de varios factores de coagulación activados, incluidos la trombina y el factor X.

La heparina es un éster de ácido polisulfónico mucopolisacárido y consta de glucosamina-N-ácido sulfúrico y ésteres de ácido sulfúrico de ácido glucurónico que están enlazados glucosídicamente entre sí.

Debido a su fuerte carga negativa, la heparina forma complejos con ciertas proteínas y, por lo tanto, cambia sus propiedades biológicas. La heparina actúa como un catalizador para acelerar la velocidad a la que la antitrombina III (cofactor de la heparina) neutraliza la trombina y activa el factor de coagulación X (Xa). La antitrombina III generalmente neutraliza los factores de coagulación por complejación

estequiométrica lenta e irreversible con ellos. Sin embargo, en presencia de heparina, neutraliza estos factores casi de inmediato.

La heparina aumenta la actividad antitrombina aprox. 700 veces por su formación de complejos con heparina.

La antitrombina activada inhibe las serina proteasas, que también incluye los factores de coagulación XIIa, XIa, Xa, VIIa y IIa. El FVIIa es relativamente débil, y el FIIa (trombina) se inhibe de manera particularmente fuerte por el complejo heparina-AT. Incluso dosis bajas de heparina aceleran la inhibición de AT contra FIIa (trombina) y FXa. Esto explica el efecto profiláctico de la heparina en dosis bajas en la prevención de enfermedades tromboembólicas. El efecto anticoagulante depende principalmente de la cantidad de AT disponible y de la concentración de fibrinógeno. Ciertos ingredientes plaquetarios (factor plaquetario 4) también neutralizan la heparina. Altas dosis de heparina también inactivan el exceso de trombina y así previenen la formación de fibrina a partir del fibrinógeno. La heparina también afecta la función plaquetaria.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

La heparina no se absorbe en el tracto gastrointestinal debido a su tamaño molecular y su carga superficial negativa. La heparina se administra por inyección subcutánea o intravenosa. El efecto de la heparina comienza inmediatamente después de la administración intravenosa. Después de la inyección subcutánea, el efecto comienza en 20 a 30 minutos.

Distribución

La heparina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (LDL, globulinas (especialmente AT) y fibrinógeno). El volumen de distribución en adultos se da como aprox. 0,07 l/kg.

Biotransformación

La biodisponibilidad es del 100%.

Eliminación

Después de la administración parenteral, la heparina se elimina de la sangre por absorción en el sistema retículo-endotelial, por escisión en el hígado (heparinasas) y por excreción a través de la orina predominantemente como heparina despolimerizada e inactivada. La heparina se excreta tanto por filtración glomerular como por secreción tubular.

La vida media interindividual es muy variable. La vida media promedio es de 90 a 120 minutos y depende de la dosis, la vía de administración, la función hepática y renal y la comorbilidad. La vida media plasmática ($t_{1/2}$) es corta, pero aumenta con la dosis ($\frac{1}{2}$ -3 horas).

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

No hay datos preclínicos de relevancia para el médico que prescribe que no estén ya en las otras secciones del resumen del producto.

DATOS FARMACÉUTICOS

LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio.

Alcohol bencílico.

Hidróxido de sodio.

Agua para inyección

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos distintos de los enumerados en la sección

Dosis y vía de administración y Tiempo de vida útil.

TIEMPO DE VIDA ÚTIL

3 años

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Desechar el producto cuando el periodo de vida útil o fecha de vencimiento ha llegado a su término.

Período de validez después de la primera apertura:

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento debe usarse inmediatamente. Otros tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Período de validez después de la dilución:

Se ha demostrado estabilidad química y física después de la dilución en glucosa al 5% y en solución de cloruro de sodio al 0,9% durante 72 horas a no mayor de 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la preparación debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes del uso son responsabilidad del usuario.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pine 5 000 U.I./mL se presenta en caja de cartón x 1, 5, 10, 25,50 y 100 viales de vidrio tipo I, color ámbar x 5mL de solución inyectable con tapón de clorobutilo color gris, sello de aluminio c/ tapa flip off amarilla.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O LOS RESTOS DERIVADOS DEL MISMO

Sin precauciones especiales.

Fecha de revisión de texto de la Ficha técnica: diciembre 2022

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
VENTA CON RECETA MÉDICA**

Fabricado por: HOUNS Co., Ltd. – Corea del Sur

Importado por: DISTRIBUIDORA DANY S.A.C.

Calle Hermanos Catarí Nº 175, 1er Piso - Urb. Maranga - San Miguel Lima – Perú.

Teléfono: (51-1) 578-0808