

FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

HEPARINA SODICA 5.000 UI/mL Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN

Cada mL contiene:

Heparina sódica...5.000 UI

(Cada vial de 5 mL contiene 25.000 UI de heparina sódica)

Excipientes: Alcohol bencílico, cloruro de sodio y agua para inyección

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Heparina sódica 5.000 UI/mL Solución Inyectable está indicada para:

- Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa y la embolia pulmonar.
- Prevención de la trombosis venosa profunda postoperatoria y de la embolia pulmonar en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominotorácica o que, por otras razones, tienen riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica.
- Fibrilación auricular con embolización.
- Tratamiento de coagulopatías agudas y crónicas consuntivas (coagulación intravascular diseminada).
- Prevención de la coagulación en la cirugía arterial y cardíaca.
- Profilaxis y tratamiento de la embolia arterial periférica.
- Uso de anticoagulantes en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea y procedimientos de diálisis.

3.2 DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Preparación para la administración

Confirme la elección del vial correcto de inyección de heparina sódica para asegurarse de que el vial no se confunde con otro vial de concentración incorrecta u otro vial que se utilice para "el lavado de catéter". [véase Advertencias y precauciones]. Confirme la selección de la formulación y las concentraciones correctas antes de la administración del medicamento.

Cuando se añada heparina a una solución de infusión para la administración intravenosa continua, invierta el recipiente repetidamente para asegurar una mezcla adecuada y evitar la acumulación de la heparina en la solución.

Inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Utilizar sólo si la solución es clara y el sello está intacto. No utilizar si la solución está descolorida o contiene un precipitado.

Administrar la inyección de heparina sódica por inyección intravenosa intermitente, infusión intravenosa o inyección subcutánea profunda (por encima de la cresta iliaca o de la capa de grasa abdominal). No administre la inyección de heparina sódica por inyección intramuscular debido al riesgo de hematoma en el lugar de la inyección [véase Reacciones adversas].

Control de laboratorio para la eficacia y la seguridad

Ajustar la dosis de heparina sódica inyectable según los resultados de las pruebas de coagulación del paciente. Se considera que la dosis es adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es de 1,5 a 2 veces el normal o cuando el tiempo de coagulación de la sangre total es elevado aproximadamente 2,5 a 3 veces el valor de control.

Al iniciar el tratamiento con heparina sódica solución inyectable por infusión intravenosa continua, determinar el estado de la coagulación (TTPa, INR, recuento de plaquetas) al inicio y continuar el seguimiento de TTPa aproximadamente cada 4 horas y posteriormente a intervalos adecuados.

Cuando el fármaco se administra de forma intermitente por inyección intravenosa, realizar pruebas de coagulación antes de cada inyección durante el inicio del tratamiento y después a intervalos apropiados. Después de las inyecciones subcutáneas profundas, las pruebas de adecuación de la dosis se realizan mejor en muestras extraídas 4 a 6 horas después de la inyección.

Se recomienda realizar recuentos periódicos de plaquetas y hematocritos durante todo el curso del tratamiento con heparina, independientemente de la vía de administración.

Efecto anticoagulante terapéutico con heparina de dosis completa

Las recomendaciones de dosificación de la Tabla 1 se basan en la experiencia clínica. Aunque las dosis deben ajustarse para cada paciente en función de los resultados de las pruebas de laboratorio adecuadas, los siguientes esquemas de dosificación pueden utilizarse como guía:

Tabla 1: Regímenes recomendados de heparina de dosis completa en adultos para un efecto anticoagulante terapéutico

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA	DOSIS RECOMENDADA [basado en un paciente de 68 kg(150 lb)]
Inyección subcutánea profunda Se debe utilizar un sitio diferente para cada inyección para evitar el desarrollo de un hematoma masivo.	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección intravenosa, seguidas de 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, por vía subcutánea.
	Cada 8 horas o	De 8.000 a 10.000 unidades de una solución concentrada
	Cada 12 horas	De 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada
Inyección intravenosa intermitente	Dosis inicial	10.000 unidades, sin diluir en 50 a 100 mL de cloruro de sodio al 0.9% solución inyectable
	Cada 4 a 6 horas	5.000 a 10.000 unidades, sin diluir en 50 a 100 mL de cloruro de sodio al 0.9% solución inyectable
Perfusión intravenosa continua	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección intravenosa
	Continua	20.000 a 40.000 unidades/24 horas en 1.000 mL de cloruro de sodio al 0.9% solución inyectable, (o en cualquier solución compatible) para infusión

Uso pediátrico

Utilice heparina sódica solución inyectable sin conservantes en neonatos y lactantes [ver Advertencias y precauciones].

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de la heparina en pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosificación pediátrica se basan en la experiencia clínica. En general, el siguiente esquema de dosificación puede utilizarse como guía en pacientes pediátricos:

Uso Pediátrico recomendado	
Dosis inicial	75 a 100 unidades/kg (bolo intravenoso durante 10 minutos)
Dosis de mantenimiento	Lactantes: 25 a 30 unidades/Kg/hora Lactantes < 2 meses tienen los requerimientos más altos (una media de 28 unidades/kg/hora) Niños > 1 año de edad: 18 a 20 unidades/kg/hora; Los niños mayores pueden necesitar menos heparina, similar a la dosis ajustada al peso de los adultos.
Monitoreo	Ajustar la heparina para mantener un TTPa de 60 a 85 segundos, asumiendo que esto refleja un nivel de anti-Factor Xa de 0.35 a 0.70

Cirugía cardiovascular

Los pacientes sometidos a una perfusión corporal total para una 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 utiliza una dosis de 300 unidades por kilogramo para los procedimientos que se estima que durarán menos de 60 minutos, o 400 unidades por kilogramo para los que se estima que durarán más de 60 minutos.

Profilaxis del tromboembolismo postoperatorio con dosis bajas

La dosis más utilizada ha sido de 5.000 unidades 2 horas antes de la cirugía y 5.000 unidades cada 8 a 12 horas a partir de entonces durante 7 días o hasta que el paciente sea totalmente ambulatorio, lo que sea más largo. Administrar la heparina mediante una inyección subcutánea profunda (por encima de la cresta ilíaca o la capa de grasa abdominal, el brazo o el muslo) con una aguja fina (de calibre 25 a 26) para minimizar el traumatismo tisular.

Conversión a Warfarina

Para asegurar una anticoagulación continua al pasar de la inyección de heparina sódica a warfarina, continúe la terapia completa con heparina durante varios días hasta que el INR (tiempo de protrombina) haya alcanzado un rango terapéutico estable. Luego se puede suspender el tratamiento con heparina sin disminuirlo progresivamente [ver Interacciones medicamentosas].

Conversión a anticoagulantes orales distintos de la warfarina

Para los pacientes que actualmente reciben heparina intravenosa, detenga la infusión intravenosa de heparina sódica inmediatamente después de administrar la primera dosis de anticoagulante oral; o para la

administración intravenosa intermitente de heparina sódica, comience con el anticoagulante oral de 0 a 2 horas antes de la hora en que se administraría la siguiente dosis de heparina.

Diálisis extracorpórea

Siga cuidadosamente las instrucciones de funcionamiento de los fabricantes del equipo. Se sugiere una dosis de 25 a 30 unidades / kg seguida de una velocidad de infusión de 1.500 a 2.000 unidades / hora según los datos farmacodinámicos si no se dispone de las recomendaciones específicas de los fabricantes.

3.3 CONTRAINDICACIONES

El uso de heparina sódica solución inyectable está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina y trombocitopenia inducida por heparina con trombosis [ver Advertencias y precauciones].
- Hipersensibilidad conocida a la heparina, a sustancias de origen porcino, o algunos de los excipientes [ver Reacciones adversas].
- En quienes no se pueden realizar pruebas de coagulación sanguínea adecuadas, por ejemplo, el tiempo de coagulación de la sangre total, el tiempo de tromboplastina parcial, etc., a intervalos apropiados (esta contraindicación se refiere a la heparina de dosis completa; normalmente no hay necesidad de controlar los parámetros de coagulación en pacientes que reciben heparina de dosis baja).
- Un estado de hemorragia activa no controlada [ver Advertencias y precauciones], excepto cuando se deba a una coagulación intravascular diseminada.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Errores mortales de medicación

No use heparina sódica como un producto para "lavado del catéter". La heparina sódica solución inyectable se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina. Viales que contienen una solución altamente concentrada de 10.000 unidades en 1ml. Se ha producido hemorragias mortales en pacientes pediátricos debido a errores de medicación en los que los viales de inyección de heparina sódica de 1ml se confundieron con viales de 1ml de "Lavado del catéter". Examine cuidadosamente todos los viales de heparina sódica solución inyectable para confirmar la elección correcta del vial antes de la administración del medicamento.

Hemorragia

Evitar el uso de heparina en presencia de una hemorragia importante, excepto cuando los beneficios del tratamiento con heparina superen los riesgos potenciales.

La hemorragia puede ocurrir prácticamente en cualquier sitio en pacientes que reciben heparina. Se han producido hemorragias mortales. Durante el tratamiento anticoagulante con heparina se han producido hemorragias suprarrenales (con la consiguiente insuficiencia suprarrenal aguda), hemorragias ováricas y hemorragias retroperitoneales [ver Reacciones adversas]. Se ha informado una mayor incidencia de hemorragias en pacientes, especialmente mujeres, mayores de 60 años [ver Farmacología clínica]. Un descenso inexplicable del hematocrito, una caída de la presión arterial o cualquier otro síntoma inexplicable debe llevar a considerar seriamente un evento hemorrágico.

Utilice la heparina sódica con precaución en los estados patológicos en los que existe un mayor riesgo de hemorragia, que incluye:

- Cardiovascular - Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión grave.
- Quirúrgico - Durante e inmediatamente después de (a) una punción lumbar o anestesia espinal o (b) una cirugía mayor, especialmente la que afecta el cerebro, la médula espinal o el ojo.
- Hematológico - Afecciones asociadas a una mayor tendencia a las hemorragias, como la hemofilia, la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares.
- Pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina III que reciben tratamiento concurrente con antitrombina III
 - El efecto anticoagulante de la heparina se ve potenciado por el tratamiento concurrente con antitrombina III (humana) en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina III. Para reducir el riesgo de hemorragia, reduzca la dosis de heparina durante el tratamiento concomitante con antitrombina III (humana).
- Gastrointestinal : Lesiones ulcerosas y drenaje continuo con tubo del estómago o del intestino delgado.
- Otros : Menstruación, enfermedad hepática con alteración de la hemostasia.

Trombocitopenia inducida por heparina y trombocitopenia inducida por heparina y trombosis

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una reacción grave mediada por anticuerpos. La TIH se produce en pacientes tratados con heparina y se debe al desarrollo de anticuerpos contra un complejo plaquetario de factor 4-heparina que induce la agregación plaquetaria in vivo. La TIH puede progresar hasta el desarrollo de trombos venosos y arteriales, una condición denominada trombocitopenia inducida por heparina con trombosis (TIHT). Los eventos tromboticos también pueden ser la presentación inicial de la TIHT. Estos acontecimientos tromboembólicos graves incluyen la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, la trombosis venosa cerebral, la isquemia de las extremidades, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, la trombosis mesentérica, la trombosis arterial renal, la necrosis cutánea, la gangrena de las extremidades que puede conducir a la amputación y, posiblemente, la muerte. Si el recuento de

plaquetas desciende por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ o si se produce una trombosis recurrente, suspender rápidamente la heparina, evaluar si hay TIH y TIHT y, si es necesario, administrar un anticoagulante alternativo.

La TIH o TIHT puede ocurrir hasta varias semanas después de la interrupción del tratamiento con heparina. Los pacientes que presenten trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de la heparina sódica deben ser evaluados para detectar TIH o TIHT.

Riesgo de reacciones adversas graves en lactantes debido al conservante alcohol bencílico

Pueden producirse reacciones adversas graves y mortales, incluyendo el "síndrome de jadeo", en neonatos y lactantes tratados con medicamentos conservados con alcohol bencílico, incluyendo viales de dosis múltiples de heparina sódica. El "síndrome de jadeo" se caracteriza por la depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica y respiraciones jadeantes.

Al prescribir viales de dosis múltiples de heparina sódica solución inyectable en lactantes, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico procedente de todas las fuentes, incluidos los viales de dosis múltiples de heparina sódica solución inyectable (contiene 10.42 mg de alcohol bencílico por mL) y otros medicamentos que contienen alcohol bencílico. No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a partir de la cual puede producirse toxicidad [ver Uso en poblaciones específicas].

Trombocitopenia

Se han notificado casos de trombocitopenia en pacientes que reciben heparina con una frecuencia de hasta el 30%. Puede ocurrir de 2 a 20 días (promedio de 5 a 9) después del inicio de la terapia con heparina. Obtenga recuentos de plaquetas antes y periódicamente durante el tratamiento con heparina. Vigilar estrechamente la trombocitopenia de cualquier grado. Si el recuento cae por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ o si se produce una trombosis recurrente, suspender rápidamente la heparina, evaluar la presencia de TIH y TIHT y, si es necesario, administrar un anticoagulante alternativo [ver Advertencias y Precauciones].

Control y monitoreo de la coagulación

Cuando se utilice un régimen de heparina a dosis completa, ajustar la dosis de heparina basándose en pruebas frecuentes de coagulación sanguínea. Si la prueba de coagulación se prolonga excesivamente o si se produce una hemorragia, suspenda la heparina inmediatamente [ver Sobredosis]. Monitoree periódicamente los recuentos de plaquetas, hematocrito y sangre oculta en las heces durante todo el tratamiento con heparina, independientemente de la vía de administración [ver Dosis y vía de administración].

Resistencia a la heparina

La resistencia a la heparina se encuentra con frecuencia en la fiebre, la trombosis, la tromboflebitis, las infecciones con tendencia a la trombosis, infarto de miocardio, el cáncer, los pacientes posquirúrgicos y los pacientes con deficiencia de antitrombina III. En estos casos se recomienda una estrecha vigilancia de las pruebas de coagulación. Puede estar justificado el ajuste de las dosis de heparina en función de los niveles de antifactor Xa.

Hipersensibilidad

Los pacientes con hipersensibilidad documentada a la heparina deben recibir el fármaco sólo en situaciones que pongan claramente en peligro su vida [Ver reacciones adversas]. Debido que la heparina sódica se deriva de tejido animal, debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergia.

3.5

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Anticoagulantes orales

La heparina sódica puede prolongar el tiempo de protrombina de 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 la extraer sangre, si se quiere obtener un tiempo de protrombina válido.

Inhibidores plaquetarios

Fármacos como los AINE (incluidos el ácido salicílico, el ibuprofeno, la indometacina y el celecoxib), el dextrano, la fenilbutazona, las tienopiridinas, el dipiridamol, la hidroxicloroquina, los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (incluidos el abciximab, la eptifibatida y tirofiban), y otros que interfieren con las reacciones de agregación plaquetaria (la principal defensa hemostática de los pacientes heparinizados) pueden inducir hemorragias y deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben heparina sódica. Para reducir el riesgo de hemorragia, se recomienda reducir la dosis del agente antiagregante o de la heparina.

Otras interacciones

Los digitálicos, las tetraciclinas, la nicotina o los antihistamínicos pueden contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante de la heparina sódica. La nitroglicerina intravenosa administrada a pacientes heparinizados puede dar lugar a una disminución del tiempo parcial de tromboplastina con el consiguiente efecto rebote al suspender la nitroglicerina. Se recomienda un control cuidadoso del tiempo de tromboplastina parcial y el ajuste de la dosis de heparina durante la coadministración de heparina y nitroglicerina intravenosa.

Antitrombina III (humana) - El efecto anticoagulante de la heparina se ve potenciado por el tratamiento concomitante con antitrombina III (humana) en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina III. Para reducir el riesgo de hemorragia, se recomienda una dosis reducida de heparina durante el tratamiento con

antitrombina III (humana).

3.6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso de heparina sódica en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo. En los informes publicados, la exposición a la heparina durante el embarazo no mostró evidencia de un mayor riesgo de resultados adversos maternos o fetales en humanos. No se observó teratogenicidad, pero sí muerte embrionaria temprana en estudios de reproducción animal con la administración de heparina sódica a ratas y conejos preñados durante la organogénesis a dosis aproximadamente 10 veces superiores a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 45.000 unidades/día (ver Datos). Considere los beneficios y riesgos de la heparina sódica para la madre y los posibles riesgos para el feto cuando prescriba heparina sódica a una mujer embarazada.

Si está disponible, se recomienda la heparina sódica sin conservantes cuando se necesite un tratamiento con heparina durante el embarazo. No se conocen resultados adversos asociados a la exposición del feto al conservante alcohol bencílico a través de la administración materna del medicamento; sin embargo, el conservante alcohol bencílico puede causar efectos adversos graves y la muerte cuando se administra por vía intravenosa a neonatos y lactantes (ver uso en poblaciones específicas).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos humanos

En numerosos estudios se han investigado los resultados maternos y fetales asociados al uso de la heparina a través de diversos métodos de dosificación y vía de administración durante el embarazo. Estos estudios generalmente informaron de partos normales sin hemorragias maternas o fetales y sin otras complicaciones.

Datos de animales

En un estudio publicado realizado en ratas y conejos, los animales preñados recibieron heparina por vía intravenosa durante la organogénesis a una dosis de 10.000 unidades /kg/día, aproximadamente 10 veces la dosis máxima diaria en humanos basada en el peso corporal. El número de reabsorciones tempranas aumentó en ambas especies. No hubo evidencia de efectos teratogénicos.

Lactancia

Resumen de riesgos

Si está disponible, se recomienda la heparina sódica sin conservantes cuando se necesite un tratamiento con heparina durante la lactancia. Es probable que el alcohol bencílico presente en el suero materno pase a la leche humana y pueda ser absorbido por vía oral por el lactante. No existe información sobre la presencia de heparina sódica en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido a su gran peso molecular, no es probable que la heparina se excrete en la leche humana, y cualquier heparina en la leche no sería absorbida por vía oral por un lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de heparina sódica y cualquier efecto adverso potencial en el lactante de la heparina sódica o de la condición materna subyacente. [Ver uso en poblaciones específicas]

Uso pediátrico

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de heparina en pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosificación pediátrica se basan en la experiencia clínica [ver dosis y vía de administración]. Examine cuidadosamente todos los viales de heparina sódica para confirmar la elección de la concentración correcta antes de la administración del medicamento. Pacientes pediátricos, incluyendo neonatos, han muerto como resultado de errores de medicación en los que los viales de heparina sódica se han confundido con los viales de "lavado de catéter" [ver advertencias y precauciones].

Toxicidad del alcohol bencílico

Utilizar heparina sódica sin conservantes en neonatos y lactantes.

Se produjeron reacciones adversas graves, incluyendo reacciones mortales y el "síndrome de jadeo", en neonatos prematuros y lactantes en la unidad de cuidados intensivos neonatales que recibieron medicamentos que contenían alcohol bencílico como conservante. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en la sangre y la orina (los niveles de alcohol bencílico en sangre fueron de 0.61 a 1.378 mmol/L). Las reacciones adversas adicionales incluyeron el deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, el deterioro de la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los bebés prematuros y con bajo peso al nacer pueden ser más propensos de desarrollar estas reacciones porque pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico.

Uso geriátrico

Existen estudios limitados, adecuados y bien controlados en pacientes de 65 años y mayores; sin embargo, se ha informado una mayor incidencia de hemorragia en pacientes, particularmente mujeres, mayores de 60 años. [ver Advertencias y precauciones]. Los pacientes mayores de 60 años pueden requerir dosis más bajas de heparina. En estos pacientes pueden estar indicadas dosis más bajas de heparina.[ver Farmacología clínica].

3.7 EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se conoce ninguna

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Hemorragia (ver advertencias y precauciones)
- Trombocitopenia inducida por heparina y Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina (ver advertencias y precauciones)
- Riesgo de reacciones adversas graves en lactantes debido al conservante alcohol bencílico (ver advertencias y precauciones)
- Trombocitopenia (ver advertencias y precauciones)
- Resistencia a la heparina (ver advertencias y precauciones)
- Hipersensibilidad (ver advertencias y precauciones)

Experiencia posterior a la comercialización

- ✓ Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la heparina sódica. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación casual con la exposición al medicamento.
- ✓ La hemorragia es la principal complicación que puede resultar del tratamiento con heparina (ver advertencias y precauciones).
- ✓ Las hemorragias gastrointestinales o del tracto urinario durante el tratamiento anticoagulante pueden indicar la presencia de una lesión oculta subyacente.
- ✓ Las hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio, pero ciertas complicaciones hemorrágicas específicas pueden ser difíciles de detectar, entre ellas:
 - La hemorragia suprarrenal, con la consiguiente insuficiencia suprarrenal aguda, ha ocurrido con el tratamiento con heparina, incluyendo casos mortales.
 - La hemorragia ovárica (cuerpo lúteo) se desarrolló en varias mujeres en edad reproductiva que recibían un tratamiento con heparina a corto o largo plazo.
 - Hemorragia retroperitoneal.
 - Trombocitopenia inducida por heparina y trombocitopenia inducida por heparina con trombosis, incluidos los casos de aparición retardada (ver advertencias y precauciones)
- ✓ Irritación local: La inyección subcutánea profunda (intragrasa) de heparina sódica puede provocar irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o ulceración. Debido a que estas complicaciones son mucho más comunes después del uso intramuscular, no se recomienda la vía intramuscular.
- ✓ Reacciones de tipo histamínico: Se han observado estas reacciones en el lugar de las inyecciones. Se ha notificado necrosis de la piel en el lugar de la inyección subcutánea de heparina, requiriendo ocasionalmente injertos de piel (ver advertencias y precauciones)
- ✓ Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad generalizada, siendo las manifestaciones más habituales los escalofríos, fiebre y urticaria, y con menor frecuencia asma, rinitis, lagrimeo, la cefalea, náuseas y vómitos y reacciones anafilactoides, incluido el shock. Pueden causar picazón y ardor, especialmente en la cara plantar de los pies. (ver advertencias y precauciones)
- ✓ Elevaciones de las aminotransferasas: Se han producido elevaciones significativas de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes que han recibido heparina
- ✓ Otros: También se han notificado casos de osteoporosis tras la administración prolongada a altas dosis de heparina, necrosis cutánea tras la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipemia de rebote al suspender la heparina sódica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si sufre algún efecto secundario, informe a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible reacción adversa no mencionado en esta ficha técnica. También puede comunicarse a Fresenius Kabi Perú S.A. al 01 202 1616 anexos 131, 111,115 (en horario de oficina), 01 7390922 y 01 7390933 (en horario fuera de oficina) o a través del correo reclamos@fresenius-kabi.pe

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

La hemorragia es el principal signo de sobredosis de heparina.

Neutralización del efecto de la heparina

Cuando las circunstancias clínicas (hemorragia) requieran revertir el efecto de la heparina, el sulfato de protamina (solución al 1%) por perfusión lenta neutralizará la heparina sódica. No deben administrarse más

de 50mg, muy lentamente, en cualquier período de 10 minutos. Cada mg de sulfato de protamina neutraliza aproximadamente 100 unidades de heparina. La cantidad de protamina necesaria disminuye con el tiempo a medida que se metaboliza la heparina. Aunque el metabolismo de la heparina es complejo, se puede suponer, a efectos de elegir una dosis de protamina, que tiene una vida media de aproximadamente 1/2 hora después de la inyección intravenosa.

Debido a que se han reportado reacciones fatales que a menudo se asemejan a la anafilaxia con la protamina, ésta debe administrarse sólo cuando se disponga de técnicas de reanimación y el tratamiento del shock anafilactoide estén disponibles.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

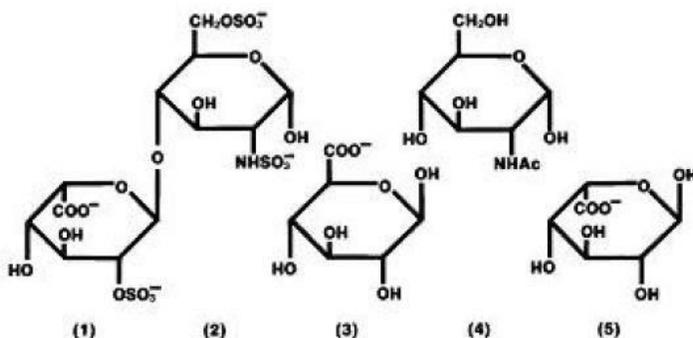
Grupo farmacoterapéutico: B01AB01: agentes antitrombóticos. Heparina

La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena lineal, llamados glucosaminoglicanos, que tienen propiedades anticoagulantes. Aunque pueden estar presentes otros, los principales azúcares que se encuentran en la heparina son: (1) α -Ácido L-idurónico 2-sulfato, (2) 2-desoxi-2-sulfamino- α -D glucosa 6-sulfato, (3) ácido β -D-glucurónico, (4) 2- acetamido-2-desoxi- α -D-glucosa y (5) α -Ácido L idurónico.

Estos azúcares están presentes en cantidades decrecientes, generalmente en el orden (2) > (1) > (4) > (3) > (5), y están unidos mediante enlaces glicosídicos, formando polímeros de diferentes tamaños. La heparina es fuertemente ácida debido a su contenido de grupos sulfato y ácido carboxílico unidos covalentemente. En la heparina sódica, los protones ácidos de las unidades de sulfato son parcialmente reemplazados por iones de sodio.

La inyección de heparina sódica, USP es una solución estéril de heparina sódica derivada de la mucosa intestinal porcina, estandarizada para actividad anticoagulante, en agua para inyección. Debe administrarse por vía intravenosa o subcutánea profunda. La potencia se determina mediante un ensayo biológico que utiliza un estándar de referencia USP basado en unidades de actividad de heparina por miligramo.

Fórmula estructural de la heparina sódica (subunidades representativas):



Mecanismo de acción

La heparina interactúa con la proteína plasmática natural, la antitrombina III, para inducir un cambio conformacional, que aumenta notablemente la actividad de la serina proteasa de la antitrombina III, inhibiendo así los factores de coagulación activados que participan en la secuencia de coagulación, en particular el Xa y el IIa. Pequeñas cantidades de heparina inhiben el Factor Xa, y cantidades mayores inhiben la trombina (Factor IIa). La heparina también previene la formación de un coágulo de fibrina estable al inhibir la activación del factor estabilizador de la fibrina. La heparina no tiene actividad fibrinolítica; por lo tanto, no lisa los coágulos existentes.

Farmacodinámicas

Varios tiempos (tiempo de coagulación activado, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina, tiempo de coagulación de la sangre total) se prolongan mediante dosis terapéuticas completas de heparina; en la mayoría de los casos, no se ven afectados de manera medible por dosis bajas de heparina. El tiempo de sangrado generalmente no se ve afectado por la heparina.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

La heparina no se absorbe a través del tracto gastrointestinal, por lo que se administra por vía parenteral. La concentración plasmática máxima y el inicio de la acción se alcanzan inmediatamente después de la administración intravenosa.

Distribución

La heparina se une altamente a la antitrombina, a los fibrinógenos, a las globulinas, a las proteasas séricas y lipoproteínas. El volumen de distribución es de 0.07 L/kg

Eliminación

Metabolismo

La heparina no sufre degradación enzimática.

Excreción

La heparina se elimina de la circulación principalmente por el hígado y la captación mediada por las células reticuloendoteliales en el espacio extravascular. La heparina sufre un aclaramiento bifásico, a) un aclaramiento saturable rápido (proceso de orden cero debido a la unión a proteínas, células endoteliales y macrófagos) y b) una eliminación de primer orden más lenta. La vida media plasmática depende de la dosis y oscila entre 0.5 y 2 h.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

Los pacientes mayores de 60 años, después de dosis similares de heparina, pueden tener niveles plasmáticos más altos de heparina y tiempos parciales de tromboplastina activados (TTPa) más largos en comparación con los pacientes menores de 60 años [ver uso en poblaciones específicas].

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la heparina. Tampoco se han realizado estudios de reproducción en animales en relación con la mutagénesis o alteración de la fertilidad.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Alcohol bencílico, cloruro de sodio y agua para inyección

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se conoce ninguna

5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

24 meses

No utilizar después de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacénese a temperatura no mayor a 30°C.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 50 viales de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de bromobutilo gris por 5mL.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINAR EL PRODUCTO NO UTILIZADO O LOS RESTOS DERIVADOS DEL MISMO.

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.

VENTA CON RECETA MÉDICA

Mantener lejos del alcance de los niños.

FABRICADO POR:

Laboratorio Sanderson S.A., Chile



FECHA DE REVISIÓN:

Noviembre, 2023