

## FICHA TECNICA

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO BIOLÓGICO

HEPARINA 5000 UI/mL Solución Inyectable

### 2. COMPOSICIÓN

Para HEPARINA 5000 UI/mL

Cada mL contiene:

Heparina sódica...5000 UI

(Cada vial de 5 mL contiene 25000 UI de heparina sódica)

Excipientes:

Cloruro de sodio, alcohol bencílico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyección

### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La inyección de heparina sódica 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 abdominal 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 embolismo arterial periférico.
- Uso de anticoagulantes en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea y procedimientos de diálisis.

#### 3.2 DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

##### 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 (Errores mortales de medicación)]**. 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 decolorada 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 ilíaca 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 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	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección intravenosa, seguidas de 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, por vía subcutánea.
Se debe utilizar un sitio diferente para cada inyección para evitar el desarrollo de un hematoma masivo.	Cada 8 horas	De 8.000 a 10.000 unidades de una solución concentrada
	O Cada 12 horas	De 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada
Inyección intravenosa intermitente	Dosis inicial	10.000 unidades, sin diluir o en 50 a 100 mL de inyección de cloruro de sodio al 0.9%
	Cada 4 a 6 horas	5.000 a 10.000 unidades, sin diluir o en 50 a 100 mL de inyección de cloruro de sodio al 0.9%
Infusión intravenosa	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección intravenosa
	Continua	20.000 a 40.000 unidades/24 horas en 1.000 mL de inyección de cloruro de sodio al 0.9%, (o en cualquier solución compatible) para infusión

#### Uso pediátrico

No utilizar este producto en neonatos y lactantes. Utilice la inyección de heparina sódica sin conservantes en neonatos y lactantes [véase **Advertencias y precauciones (Riesgo de reacciones adversas graves en bebés debido al conservante de alcohol bencílico)**].

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:

Dosis inicial	75 a 100 unidades/kg (bolo intravenoso durante 10 minutos) Lactantes (menos de un año): 25 a 30 unidades/kg/hora; Los lactantes de menos de 2 meses tienen los requerimientos más altos (una media de 28 unidades/kg/hora)
Dosis de mantenimiento	Niños > 1 año: 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

Examine cuidadosamente todos los viales de heparina sódica para confirmar la elección de la concentración correcta antes de la administración del medicamento.

#### 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.

#### **Transfusión de sangre**

Añada de 450 a 600 unidades de heparina sódica por cada 100 mL de sangre entera para prevenir la coagulación. Normalmente, se añaden 7.500 unidades de heparina sódica a 100 mL de cloruro de sodio inyectable al 0,9% (o 75.000 unidades por 1.000 mL de cloruro de sodio inyectable al 0,9%) y se mezclan; de esta solución estéril, se añaden de 6 a 8 mL por 100 mL de sangre total.

#### **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. La terapia con heparina se puede suspender sin disminuir gradualmente **[véase Interacciones farmacológicas (Anticoagulantes orales)]**.

#### **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 está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina y trombocitopenia y trombosis inducida por heparina **[véase Advertencias y precauciones (Trombocitopenia inducida por heparina y Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina)]**.
- Hipersensibilidad conocida a la heparina, a sustancias de origen porcino, o algunos de los excipientes **[véase Reacciones adversas (Experiencia postcomercialización) ]**.
- 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 **[véase Advertencias y precauciones (Riesgo de reacciones adversas graves en lactantes debido al conservante alcohol bencílico) ]**, excepto cuando se deba a una coagulación intravascular diseminada.

#### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Errores mortales de medicación**

Examinar cuidadosamente todos los viales de heparina sódica para confirmar la elección correcta del vial antes de la administración del medicamento. No use heparina sódica como un producto para "lavado de catéter". La heparina sódica se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina. Se han producido hemorragias mortales en pacientes pediátricos debido a errores de medicación en las que los viales de heparina sódica se confundieron con los utilizados para "lavado de catéter"

##### **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 producirse prácticamente en cualquier lugar en los 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 **[véase Reacciones adversas (Experiencia postcomercialización)]**. Se ha notificado una mayor incidencia de hemorragias en pacientes, especialmente mujeres, mayores de 60 años **[véase Farmacología clínica (Farmacocinética)]**. 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 de enfermedad en los que hay un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo:

- 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 al 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 y trombosis inducidas por heparina**

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, la acidosis metabólica y las respiraciones jadeantes.

Al prescribir viales de dosis múltiples de heparina sódica 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 (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.

#### **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 [véase **Advertencias y Precauciones ( Trombocitopenia inducida por heparina y Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina )** ].

#### **Control y seguimiento 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 indebidamente o si se produce una hemorragia, suspenda la heparina rápidamente [véase **Sobredosis y tratamiento**]. Se recomienda realizar recuentos periódicos de plaquetas y hematocritos durante todo el curso de la terapia con heparina, independientemente de la vía de administración [véase **Dosis y vías de administración (Control de laboratorio para la eficacia y la seguridad)** ].

#### **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, el 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. Dado que la heparina sódica procede de tejidos animales, debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergia.

### 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

#### **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 extracción de 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 hidroxicloquina, 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 una reducción de la dosis del agente antiplaquetario 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 simultáneo 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 ESPECIFICAS

#### **Embarazo**

##### Resumen del riesgo

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 advertencias y precauciones (Riesgo de reacciones adversas graves en lactantes debido al conservante alcohol bencílico)).

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 vías de administración durante el embarazo. Estos estudios generalmente informaron de partos normales sin hemorragias maternas o fetales y sin otras complicaciones.

##### Datos sobre 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 sección Uso en poblaciones especificadas (Uso pediátrico ))

### **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 (véase dosis y 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). Otras reacciones adversas fueron el deterioro neurológico gradual, las convulsiones, la hemorragia intracraneal, las anomalías hematológicas, el deterioro de la piel, la insuficiencia hepática y renal, la hipotensión, la bradicardia y el colapso cardiovascular. Los bebés prematuros y de bajo peso al nacer pueden ser más propensos a desarrollar estas reacciones porque pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico.

### **Uso geriátrico**

Existen limitados estudios adecuados y bien controlados en pacientes de 65 años o más, sin embargo, se ha notificado una mayor incidencia de hemorragias en pacientes, especialmente mujeres, mayores de 60 años (ver advertencias y precauciones (Hemorragia)). Los pacientes mayores de 60 años pueden requerir dosis más bajas de heparina. En estos pacientes pueden estar indicadas dosis más bajas de heparina (véase Propiedades Farmacológicas (Propiedades Farmacocinéticas)).

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

### **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 notificadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma 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 (Hemorragia)**) Las hemorragias gastrointestinales o del tracto urinario durante el tratamiento anticoagulante pueden indicar la presencia de una lesión oculta subyacente. Las hemorragias pueden producirse en cualquier lugar, pero ciertas complicaciones hemorrágicas específicas pueden ser difíciles de detectar:
  - 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 y trombosis inducidas por heparina , incluidos los casos de aparición retardada (ver advertencias y precauciones (**Trombocitopenia inducida por heparina y Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina**))
- Irritación local: tras la inyección subcutánea profunda de heparina sódica puede producirse irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o ulceración. Dado que estas complicaciones son mucho más frecuentes

- tras el 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 (**Trombocitopenia inducida por heparina y Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina**))
  - Hipersensibilidad - Se han notificado reacciones de hipersensibilidad generalizada, siendo las manifestaciones más habituales los escalofríos, la fiebre y la urticaria, y menos frecuentes el asma, la rinitis, el lagrimeo, la cefalea, las náuseas y los vómitos y las reacciones anafilactoides, incluido el shock. Pueden producirse picores y ardor, especialmente en la cara plantar de los pies. (**ver advertencias y precauciones (Hipersensibilidad)**)
  - 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 (**ver Interacciones con otros medicamentos**)
  - Varios - También se han notificado casos de osteoporosis tras la administración a largo plazo de altas dosis de heparina, necrosis cutánea tras la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria retardada, priapismo e hiperlipemia de rebote al suspender la heparina sódica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar cualquier sospecha de reacción adversa asociados con el producto o escribiendo al correo electrónico: [farmacovigilancia@nordicperu.com](mailto:farmacovigilancia@nordicperu.com); o comunicándose con el número de teléfono 01 612 7272.

### 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) requieren la reversión del efecto de la heparina, el sulfato de protamina (solución al 1%) por infusión lenta neutralizará la heparina sódica. No deben administrarse más de 50 mg, 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 la heparina se metaboliza. 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 las técnicas de reanimación y el tratamiento del shock anafilactoide estén disponibles.

Para obtener información adicional, consulte la ficha técnica de la inyección de sulfato de protamina.

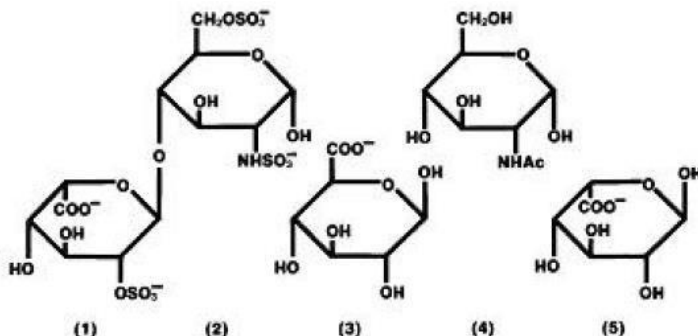
## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: B01AB01: agentes antitrombóticos. Heparina

La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta, llamados glicosaminoglicanos, que tienen propiedades anticoagulantes. Está compuesto por polímeros de derivaciones alternas de  $\alpha$ -D-glucosamido (N-sulfatado, O-sulfatado o N-acetilado) y ácido urónico O-sulfatado (ácido  $\alpha$ -L-idurónico o ácido  $\beta$ -D-glucurónico).

Fórmula estructural de la heparina sódica (subunidades representativas):



La heparina sódica inyectable, es una solución estéril de heparina sódica derivada de la mucosa intestinal porcina, estandarizada para la actividad anticoagulante. Se debe administrar por vía intravenosa o subcutánea profunda. La potencia se determina por ensayo biológico utilizando un estándar de referencia basado en unidades de actividad de heparina por miligramo.

### **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 mayores cantidades inhiben la trombina (Factor IIa). La heparina también impide 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 con dosis terapéuticas completas de heparina; en la mayoría de los casos, no se ven afectados de forma medible por dosis bajas de heparina. El tiempo de sangrado no suele verse 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 a las 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 reticulendoteliales 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 semivida 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 [**véase Uso geriátrico**].

## **4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

### **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**

Cloruro de sodio, alcohol bencílico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyección

### **5.2 INCOMPATIBILIDADES**

No se conoce ninguna

### **5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL**

*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 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 y 500 viales de vidrio tipo I incoloro x 5mL.



**6.6 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**

Manténgase fuera del alcance de los niños.

**FABRICADO POR:**

GLAND PHARMA LIMITED - INDIA

**PARA:**

NORDIC PHARMACEUTICAL COMPANY S.A.C.

Jr. Patricio Iriarte No. 279,

Urb. Santa Catalina, La Victoria – Peru

Teléfono: (511) 6127272

farmacovigilancia@nordicperu.com

**FECHA DE REVISIÓN LOCAL DE LA FICHA TÉCNICA:**

Octubre 2023