Folleto de Información al Profesional

HEPARINA SÓDICA SOLUCIÓN INYECTABLE 25000 U.I./5 mL

1.- Indicaciones y Uso:

- **Tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.**
- **Tratamiento de la enfermedad coronaria: angina inestable e infarto de miocardio.**
- **Tratamiento del tromboembolismo arterial periférico.**
- **Tratamiento de la trombosis en la coagulación intravascular diseminada (CID).**
- **Prevención de la trombosis en el circuito de circulación extracorpórea durante la cirugía cardiaca y hemodiálisis.**

2.- Posología Recomendada y Vías de Administración:

Administrar la heparina sódica mediante inyección intravenosa o inyección subcutánea profunda.

Las dosis de heparina sódica deben individualizarse para cada paciente en función de los resultados de los tests de coagulación.

Cuando la heparina se administra en infusión intravenosa continua, en los estadíos iniciales del tratamiento el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas.

Cuando el fármaco se administra mediante inyección intravenosa intermitente, los tests de coagulación deben llevarse a cabo antes de cada inyección durante los estadíos iniciales del tratamiento y en intervalos adecuados a continuación.

Tras inyecciones subcutáneas profundas, es recomendable que los ensayos para la adecuación de la dosis se realicen de 4 a 6 horas después de las inyecciones.

La dosis se considera adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) es de 1,5 a 2 veces el tiempo control o cuando el tiempo de coagulación de la sangre aumente unas 2,5 a 3 veces el valor control.

Se recomiendan realizar los ensayos de recuento plaquetario, hematocrito y sangre oculta en heces durante toda la terapia de heparina, independientemente de la vía de administración.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica:

En general, se recomienda administrar una dosis de 5.000 UI de heparina mediante inyección subcutánea profunda entre 1 y 2 horas antes de la operación quirúrgica, y 5.000 UI cada 8-12 horas después de la misma, durante 7 días o hasta la deambulación del paciente.

En pacientes con riesgo muy elevado de sufrir trombosis, se recomienda administrar una dosis de aproximadamente 3.500 UI de heparina mediante inyección subcutánea profunda cada 8 horas, ajustada a ± 500 UI subcutáneas por dosis, para mantener el TTPA a unos niveles elevados dentro de los valores normales.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica:

El tratamiento con heparina debe iniciarse lo antes posible y se podrá discontinuar al día 5 ó 6 si el cociente normalizado internacional (INR) está en el rango terapéutico durante 2 días consecutivos (INR ≥ 2,0).

Se recomienda administrar una inyección en bolo intravenoso de 80 UI/Kg de peso corporal seguido de la infusión intravenosa de 18 UI/Kg/hora, comprobando el TTPA a las 6 horas.

Para el tratamiento subcutáneo, se recomienda administrar 250 UI/Kg de peso corporal cada 12 horas hasta obtener un TTPA dentro del rango terapéutico a las 6-8 horas.

Tratamiento de la angina inestable:

Administrar una inyección en bolo intravenoso de 75 UI/Kg de peso corporal seguido de la infusión intravenosa de 1.250 UI/hora, controlando el TTPA. La administración debe continuar durante más de 48 horas o hasta que desaparezca el dolor.

Se recomienda el tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Tratamiento del infarto de miocardio:

a) Pacientes que hayan recibido terapia antitrombótica:

administrar una inyección en bolo intravenoso de aproximadamente 60 UI/Kg de peso corporal (máximo 4.000 UI) seguido de 12 UI/Kg/hora (máximo 1.000 UI), controlando el tiempo de coagulación del plasma. En caso de que exista alto riesgo de embolismo sistémico o tromboembolismo venoso, después de 48 horas administrar subcutáneamente una dosis de unas 17.500 UI cada 12 horas, controlando el tiempo de coagulación del plasma.

b) Pacientes que no hayan recibido terapia antitrombótica y tengan alto riesgo de tromboembolismo sistémico, tromboembolismo venoso o embolismo pulmonar:

administrar una inyección en bolo intravenoso de aproximadamente 75 UI/Kg de peso corporal seguido de la infusión intravenosa de 1.000 a 1.200 IU/hora, controlando el TTPA.

Tratamiento del tromboembolismo arterial periférico:

Se recomienda administrar una inyección en bolo intravenoso de 100 a 150 UI/Kg de peso corporal antes de aplicar las pinzas vasculares, seguido de la infusión intravenosa de 50 UI/Kg cada 45 - 50 minutos hasta que se restablezca el flujo circulatorio. Al final del procedimiento, se recomienda administrar sulfato de protamina para minimizar posibles complicaciones hemorrágicas.

Tratamiento de la trombosis en la coagulación intravascular diseminada (CID):

Se recomienda la administración mediante infusión continua intravenosa durante 4 horas de 50 a 100 UI/Kg de peso corporal (en adultos) o de 25 a 50 UI/Kg (en niños), o mediante inyección única cada 4 horas. Si no se consiguiera mejoría evidente en un plazo de 4 a 8 horas, la heparina debería discontinuarse.

Prevención de trombosis en el circuito de circulación extracorpórea durante la cirugía cardiaca:

Se recomienda administrar una dosis de heparina ajustada en bolo de 60 a 100 UI/Kg de peso corporal hasta alcanzar un tiempo de coagulación activada (TCA) de 250 a 300 s (si el TCA se determina por el método HemoTec) o de 300 a 350 s (si el TCA se determina por el método Hemochron).

En caso de emplearse concomitantemente inhibidores del receptor GPIIb/IIIa, se recomienda disminuir el bolo de heparina a 50 - 70 UI/Kg hasta alcanzar un TCA > 200 s (determinado por cualquiera de los dos métodos).

Prevención de trombosis durante la hemodiálisis:

En hemodiálisis la dosis varía ampliamente de paciente a paciente. Normalmente se requiere una dosis inicial de 1.000 a 1.500 UI y una dosis de mantenimiento de 1.000 a 2.000 UI/hora.

Instrucciones para la correcta administración de la especialidad:

Vía subcutánea profunda: administrar preferentemente en la cresta ilíaca o en el panículo adiposo de la región abdominal subdiafragmática, sujetando la zona de aplicación con los dedos para formar un pliegue que la separe de otros tejidos más profundos y presionando tras la inyección 2 minutos el lugar de aplicación. Se aconseja rotar la zona para evitar la formación de edemas.

3.- Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la heparina o alguno de los componentes de la especialidad.**

- **Pacientes con hemorragia activa o con incremento del riesgo hemorrágico debido a alteraciones de la hemostasia, excepto las debidas a coagulación intravascular diseminada (CID) no inducida por heparina.**
- **Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente.**
- **Endocarditis bacteriana aguda.**
- **Intervenciones quirúrgicas recientes en el sistema nervioso central, ojos u oídos.**
- **Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, aneurismas, accidente cerebrovascular o neoplasias cerebrales)**
- **En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.**

4.- Advertencias y Precauciones:

Heparina no está destinado para su uso intramuscular.

Resistencia a la heparina:

Con frecuencia, se observa un aumento de la resistencia a la heparina en pacientes con fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones con tendencias a desarrollar trombosis, infarto de miocardio, cáncer y en pacientes a los que se les haya sometido a una intervención quirúrgica.

Aumento del riesgo en mujeres de edad avanzada:

Se ha notificado una incidencia de hemorragia más alta en mujeres con más de 60 años de edad.

Síndrome del coágulo blanco:

Se ha notificado que los pacientes en tratamiento con heparina pueden desarrollar la formación de un nuevo coágulo en asociación con trombocitopenia, que se produce por la incorporación irreversible de plaquetas inducidas por heparina, el llamado “síndrome del coágulo blanco”.

El proceso puede causar complicaciones tromboembólicas graves como necrosis cutánea, gangrena de las extremidades que puede derivar en amputación, infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente cardiovascular y, posiblemente, la muerte. Por lo tanto, se debe interrumpir de inmediato la administración de heparina si un paciente desarrolla una nueva trombosis en asociación con trombocitopenia.

La heparina se administrará con precaución en pacientes que presenten alteración de la función hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina o en pacientes que reciban heparina con fines de profilaxis y no de tratamiento sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.

La heparina puede suprimir la secreción adrenal de aldosterona, provocando hiperkalemia, especialmente en pacientes que padezcan diabetes mellitus, alteración renal crónica, acidosis metabólica ya existente, potasio plasmático elevado o que tomen fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperkalemia parece incrementarse con la duración de la terapia, aunque normalmente es reversible. El potasio plasmático debe ser controlado en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con heparina, y posteriormente, ser monitorizado regularmente, especialmente si el tratamiento se prolonga más de unos 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm^3 y 150.000/mm^3 debido a una activación plaquetaria temporal. Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.

En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm^3. Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Por ello, deberán controlarse los niveles de plaquetas al inicio del tratamiento con

heparina y posteriormente se deberán realizar controles periódicos hasta finalizar el mismo. El tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata, y se iniciará una terapia alternativa si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test *in-vitro* de anticuerpos plaquetarios en presencia de heparina.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos cuatro horas.

Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o peridural, debe extremarse la vigilancia del paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería deberá ser entrenado para detectar tales signos o síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico.

5.- Interacciones:

Medicamentos que afectan la función de las plaquetas:

Los medicamentos que afectan la función de las plaquetas (por ejemplo, la aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, dextrano, dipiridamol, inhibidor de los receptores de la GP IIb/IIIa como abciximab, eptifibatida y tirofibán) pueden aumentar el riesgo de hemorragia y deben emplearse con cuidado en pacientes que reciban heparina.

Agentes trombolíticos:

Se ha empleado la terapia concomitante con heparina y/o inhibidores de la incorporación de plaquetas con agentes trombolíticos para evitar la reoclusión derivada de una lisis del trombo de la arteria coronaria. Sin embargo, debido a que no se ha demostrado que esta terapia sea inequívocamente beneficiosa y, además, puede aumentar el riesgo de complicaciones de sangrado, se debe tratar de forma individualizada el uso concomitante de anticoagulantes con terapia trombolítica y se aconseja realizar un estrecho seguimiento.Algunas evidencias sugieren un estrecho margen de seguridad para un ajuste al alza de la dosis de heparina y la necesidad de un seguimiento consecutivo del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) en pacientes que reciban heparina simultáneamente con la terapia trombolítica para infarto agudo de miocardio.

Dihidroergotamina mesilato:

Cuando se emplea en combinación con heparina, parece que la dihidroergotamina potencia los efectos antitrombogénicos de la heparina al ayudar a reducir los factores que contribuyen a la formación de trombos venosos. Como consecuencia de este efecto vasoconstrictor, la dihidroergotamina acelera el retorno venoso, reduce la estasis venosa

y la acumulación de sangre en el lecho venoso, y también puede ayudar indirectamente a evitar daños al endotelio venoso causados por una dilatación excesiva. Por lo tanto, el uso concomitante de dihidroergotamina y heparina puede ayudar a prevenir la trombosis venosa profunda.

No parece que la administración subcutánea concomitante de dihidroergotamina mesilato con heparina sódica afecte la farmacocinética de la heparina. Según los informes, la administración subcutánea concomitante de los medicamentos disminuye las concentraciones plasmáticas pico de dihidroergotamina y disminuye la velocidad de absorción de dihidroergotamina en comparación con la administración de dihidroergotamina sola. Sin embargo, generalmente el área bajo la curva de concentración/tiempo de dihidroergotamina no se ve afectada.

Alprostadil:

Se actuará con precaución cuando se administre conjuntamente con alprostadilo, ya que éste puede potenciar el efecto anticoagulante de la heparina e incrementar el riesgo de hemorragia, además de aumentar el tiempo parcial de tromboplastina y del tiempo de protrombina de la heparina.

Otros:

La heparina puede aumentar el efecto de antidiabéticos orales, benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, oxazepam), o propranolol.

Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

El efecto anticoagulante de la heparina puede disminuir en pacientes que reciban epoetina o tratados con nitroglicerina mediante perfusión intravenosa y puede ser necesario ajustar la dosis de heparina.

6.- Embarazo y Lactancia:

Se debe realizar con cuidado la inyección de heparina durante el embarazo, sobre todo durante el último trimestre (aunque la heparina no atraviese la membrana de la placenta) y durante el periodo inmediato al posparto. También debe emplearse con precaución en presencia de enfermedades renales o hepáticas leves, hipertensión, durante la menstruación o en pacientes con catéteres alojados. Se puede observar una incidencia de hemorragia más alta en mujeres con más de 60 años de edad.

7.- Efectos No Deseados:

Hemorragia:

La hemorragia es la principal complicación que puede producirse a causa de la terapia con heparina. Generalmente se puede controlar un tiempo de coagulación extremadamente prolongado o una hemorragia menor durante la terapia al retirar el medicamento. Debe tomarse en consideración que un sangrado del tracto urinario o gastrointestinal durante la terapia con anticoagulantes puede indicar la presencia de una lesión preexistente oculta. Se puede producir un sangrado en cualquier lugar, pero las complicaciones hemorrágicas específicas pueden ser difíciles de detectar. Una hemorragia adrenal, con insuficiencia adrenal aguda como consecuencia, tuvo lugar durante la terapia con anticoagulantes. Por lo tanto, se debe interrumpir este tratamiento en paciente que desarrollen signos y síntomas de insuficiencia y hemorragia adrenal aguda. El inicio de la terapia correctiva no debe depender de la confirmación del diagnóstico por parte del laboratorio, debido a que cualquier retraso en una situación grave puede ocasionar la muerte del paciente. Un número de mujeres en edad fértil que recibían terapia con coagulantes a corto o largo plazo desarrollaron hemorragia ovárica (cuerpo lúteo). Esta complicación, si no se identifica, puede ser letal.

Irritación local:

Después de una inyección subcutánea profunda (dentro del tejido graso) de heparina sódica puede producirse irritación local, eritema, dolor leve, hematomas o úlceras. Estas complicaciones son mucho más frecuentes después de una inyección intramuscular, cuyo uso no se recomienda.

Hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad generalizada, con escalofríos, fiebre y urticaria como manifestaciones más habituales y asma, rinitis, lagrimeo, cefalea, náuseas y vómitos, así como reacciones anafilactoides (incluida la conmoción) como menos habituales. Puede producirse picazón y ardores, sobre todo en la planta del pie. Se han notificado casos de trombocitopenia en pacientes que reciben heparina con una incidencia del 0 al 30 % según los informes. Aunque esta trombocitopenia sea a menudo leve y su importancia no sea obvia desde el punto de vista clínico, puede estar acompañada por complicaciones tromboembólicas graves, como necrosis cutánea, gangrena de las extremidades que puede derivar en amputación, infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente cardiovascular y, posiblemente, la muerte. En el pasado, se han atribuido algunos episodios deextremidades dolorosas, isquémicas y cianóticas a reacciones vasoespásticas y alérgicas. Aún no se ha determinado si estas son, de hecho, idénticas a las complicaciones asociadas a la trombocitopenia.

Enfermedades alérgicas:

Debido a que las inyecciones de heparina sódica son derivadas de tejido de origen animal, deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergias. Antes de administrar una dosis a estos pacientes, puede ser aconsejable administrar una dosis de prueba de 1.000 unidades.

Otros:

También se han notificado osteoporosis derivada de una administración a largo plazo de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de una administración sistemática, supresión de la síntesis de la aldosterona, alopecia demorada y transitoria, priapismo e hiperlipemia de rebote cuando se interrumpió el tratamiento con heparina sódica. Se han producido incrementos importantes de los niveles de aminotransferasa (SGOT [S- AST]) y (SGPT [S-ALT]) en un alto porcentaje de pacientes (y sujetos sanos) que han recibido heparina.

8.- Sobredosis y Tratamiento:

El sulfato de protamina (solución al 1 %) mediante infusión lenta neutralizará la heparina. No se deben administrar más de 50 mg en intervalos de 10 minutos. Cada mg de sulfato de protamina neutraliza aproximadamente 100 unidades de heparina. Se requieren cantidades reducidas de sulfato de protamina conforme aumenta el tiempo que queda para la última inyección de heparina. Treinta minutos después de la dosis de heparina son suficientes aproximadamente 0,5 mg de protamina para neutralizar cada 120 unidades de heparina administradas. Pueden ser necesarias transfusiones de plasma o de sangre, que diluyen pero no neutralizan la heparina.

9.- Farmacodinamia y Farmacocinética:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Heparina sódica se emplea como anticoagulante.

Mecanismode acción y efectos farmacodinámicos:

La heparina inhibe las reacciones que causan la coagulación de la sangre y la formación de coágulos de fibrina tanto in vitro como in vivo. La heparina actúa en varios lugares del sistema de coagulación normal. Pequeñas cantidades de heparina en combinación con antitrombina III (cofactor de la heparina) pueden inhibir la trombosis al desactivar el factor

X activado y al inhibir la conversión de protrombina en trombina. Una vez se ha desarrollado la trombosis activa, cantidades más grandes de heparina pueden inhibir una futura coagulación al desactivar la trombina y al prevenir la conversión de fibrinógeno en fibrina. La heparina también evita la formación de coágulos de fibrina estables al inhibir la activación del factor estabilizador de fibrina. Generalmente el tiempo de sangrado no se ve afectado por la heparina. El tiempo de coagulación se prolonga a causa de dosis terapéuticas plenas de heparina; en la mayoría de los casos no se puede medir hasta qué punto se ve afectado por las bajas dosis de heparina.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción

La heparina no se absorbe por el tracto gastrointestinal y debe administrarse por vía parenteral. La aparición de la actividad anticoagulante es inmediata, inducida por la inyección IV directa o por el inicio de la infusión IV continua de dosis plenas de heparina. Puede existir una variación considerable en el grado de absorción de un paciente a otro, inducida por la inyección subcutánea profunda de heparina. Sin embargo, la aparición de la actividad suele producirse en un plazo de entre 20 y 60 minutos. Los resultados de los estudios preliminares indican que la velocidad y el grado de absorción son más bajos después de la inyección subcutánea profunda de heparina cálcica que después de la inyección subcutánea profunda de heparina sódica en dosis iguales.

Distribución

Parece que la heparina se fija de manera considerable a las lipoproteínas de baja densidad, globulinas y fibrinógenos. El fármaco no atraviesa la placenta y no pasa a la leche.

Eliminación

La semivida plasmática de heparina tiene un promedio de entre 1 y 2 horas en adultos sanos. Sin embargo, la semivida del fármaco aumenta con dosis mayores. Después de la administración IV de heparina sódica 100, 200 o 400 unidades/kg, la semivida plasmática del fármaco tiene un promedio de 56, 96 y 152 minutos, respectivamente. Diversos estudios en los que se ha empleado heparina sódica han mostrado que el fármaco tiene una semivida plasmática más corta en pacientes con embolia pulmonar que en individuos sanos o en pacientes con otros trastornos trombóticos. La semivida plasmática del fármaco también disminuye en pacientes con insuficiencia hepática pero puede prolongarse en pacientes con cirrosis. En pacientes anéfricos o pacientes con insuficiencia renal grave, la semivida de heparina puede prolongarse ligeramente. El destino metabólico de heparina no ha sido completamente dilucidado pero parece que el fármaco se elimina de la circulación principalmente por el sistema reticuloendotelial y puede localizarse en el endotelio arterial o venoso. Aunque no existen evidencias reproducibles, se ha sugerido que la heparina puede metabolizarse parcialmente en el hígado a uroheparina, que es heparina parcialmente desulfatada. Parece que una pequeña proporción de cada dosis de heparina se excreta por la orina en forma de fármaco inalterado. Le heparina no se elimina mediante hemodiálisis.

Este medicamento debe almacenarse en su envase original en un lugar seco, seguro, protegido de la luz y a no más de 30°C, lejos del alcance de los niños.

Sus componentes son:

Principio Activo: Heparina (como Heparina Sódica)

Excipientes: Alcohol bencílico, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio y Agua para inyecciones, cs.