

Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Registro N° 4749-B

8.2. FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

H E P A R I N A 25.000 U.I. / 5 ml

Solución Inyectable

* Categoría

Anticoagulante parenteral

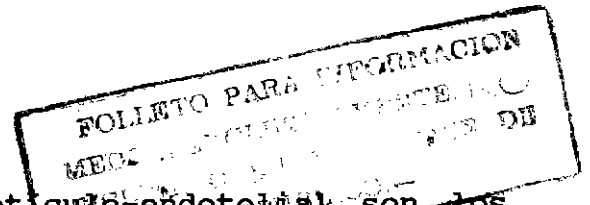
* Farmacología Clínica

La Heparina inhibe las reacciones que llevan a la coagulación de la sangre y la formación de coágulos de fibrina in vitro e in vivo. La Heparina actúa en múltiples sitios en el sistema normal de la coagulación. Pequeñas cantidades de Heparina en combinación con la Anti-Trombina III (Cofactor de la Heparina) pueden inhibir la trombosis por la inactivación del Factor X activado e inhibición de la conversión de protombina a trombina. Una vez que la trombosis activa se desarrolló, grandes cantidades de Heparina pueden inhibir la consiguiente coagulación por la inactivación de la trombina, previniendo la la conversión de fibrinógeno a fibrina. La Heparina también previene la formación de un coágulo estable de fibrina por la inhibición de la activación del factor estabilizante de la fibrina.

El tiempo de sangramiento no está usualmente afectado por la Heparina. El tiempo de coagulación es prolongado por varias dosis terapéuticas de Heparina; en la mayoría de las ocasiones este no es afectado mediblemente por bajas dosis de Heparina, los niveles plasmáticos peak de Heparina son obtenidos 2 a 4 horas luego de la administración subcutánea, a pesar de que hay variaciones individuales considerables. El logaritmo de las de las concentraciones plasmáticas de Heparina con respecto al tiempo, para un amplio rango de niveles de dosis, son lineares y sugieren la ausencia de un proceso de orden cero.

BESTPHARMA S.A.

Erasmó Escala 1875 - Teléfonos. 6980040 - 6963810
Fax. (56 2) 6724328 - Telex. 341484 BESTPH CK
Santiago - Chile.



El hígado y el sistema retículo-endotelial son los sitios de biotransformación. La curva de eliminación bifásica indica el gasto en órganos por una fase alfa que declina rápidamente ($t_{1/2} = 10$ minutos), y después de los 40 años de edad una fase beta más lenta.

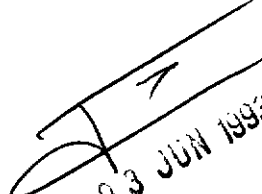
La ausencia de una interrelación entre la vida media del anticoagulante y la concentración de la vida media pueden reflejar factores tal como la unión a proteínas de la Heparina.

La Heparina no tiene actividad fibrinolítica; entonces ella no lisa los coágulos ya existentes.

* Indicaciones y Uso

La Heparina 25.000 U.I. / 5 ml está indicada para la terapia anticoagulante en la profilaxia y el tratamiento de una trombosis venosa y sus consecuencias, en régimen de bajas dosis para la prevención de una trombosis venosa profunda post operativa y un embolismo pulmonar en los pacientes bajo cirugía abdominotorácica mayor quienes tienen el riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica; para la profilaxia y el tratamiento del embolismo pulmonar; en fibrilación afocal con embolización, para el diagnóstico y el tratamiento de coagulopatías destructivas agudas y crónicas (coagulación intravascular diseminada); para la prevención de una coagulación en cirugías arterial y cardíaca, y para la profilaxia y el tratamiento de un embolismo arterial periférico.

La Heparina puede también ser reemplazada como un anticoagulante en transfusiones sanguíneas, circulación extracorpórea, procedimientos de diálisis, y en muestras de sangre para propósitos de Laboratorio.


03 JUN 1993

*** Contraindicaciones**

La Heparina no deberá ser usada en :

- Pacientes con trombocitopenia severa
- Pacientes en que no puede ser realizados a intervalos apropiados las pruebas de coagulación sanguínea convenientes, por ejemplo: Tiempo de coagulación de sangre completa, tiempo parcial de tromboplastina, etc, (esta contraindicación está referida a dosis completas de Heparina; usualmente no es necesario monitorear los parámetros de coagulación en los pacientes recibiendo bajas dosis de Heparina).
- Pacientes con un estado activo de sangramiento incontrolable (ver Cuidados), con excepción si es debido a una coagulación intravascular diseminada.

*** Cuidados**

La Heparina no está destinada para el uso intramuscular.

Hipersensibilidad : A los pacientes con una documentada hipersensibilidad a la Heparina se les debería dar la droga solamente en aquellas claras situaciones con amenaza para la vida.

Hemorragia: Una hemorragia puede ocurrir virtualmente en cualquier sitio en los pacientes recibiendo Heparina. Una caída inexplicable del hematocrito, una caída en la presión sanguínea, u otro síntoma inexplicable deberá llevar a la seria consideración de un evento hemorrágico.

La Heparina Sódica debe ser usada con extremo cuidado en estados patológicos en los cuales hay un incrementado peligro de hemorragia. Algunas de esas situaciones son:

- **Cardiovasculares:** Endocarditis bacteriana sub-aguda. Hipertensión severa.

19 JUN 1993

- **Quirúrgicos** : Durante o inmediatamente después de una punción o anestesia espinal o de una cirugía mayor, que envuelva especialmente el cerebro, la columna espinal, o los ojos.

- **Hematológicas**: condiciones asociadas con una incrementada tendencia al sangramiento, tal como hemofilia, trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares.

- **Gastrointestinales**: Lesiones ulcerativas y drenajes con tubo continuo del estómago o del intestino delgado.

- **Otros** : Mestruación, enfermedad hepática con deterioro de la hemostasia.

Pruebas de Coagulación: Cuando la Heparina es administrada en cantidades terapéuticas, su dosificación debe ser regulada por frecuentes pruebas de coagulación. Si la prueba de coagulación es retrazada indebidamente, o si ocurre una hemorragia, la Heparina debe ser discontinuada rápidamente.

Trombocitopenia: Ha sido reportado que ocurre una trombocitopenia en los pacientes recibiendo Heparina con una incidencia del 0 al 30 % . Una trombocitopenia leve (conteo mayor de 100.000 /mm³) puede permanecer estable o revertirse aún si la Heparina sigue administrándose. Sin embargo, cualquier trombocitopenia, de cualquier grado, debe ser estrechamente monitoreada. Si el conteo cae bajo 100.000 / mm³ o si se desarrolla una trombosis recurrente, la Heparina debe ser discontinuada.

Si la continuación de la Heparina es esencial, puede ser reinstituida la administración de una Heparina de una fuente diferente.

Miscelánea: Este producto contiene alcohol bencílico como preservante. Este ha sido reportado como asociado con un " Síndrome Gris " de consecuencia fatal en recién nacidos prematuros.

03 JUN 1993

*** Precauciones:**

1.- General

a) Síndrome del Coágulo Blanco

Ha sido reportado que los pacientes recibiendo Heparina pueden desarrollar nuevas formaciones de trombos asociados con una trombocitopenia, con ello la Heparina provoca una agregación reversible de las plaquetas llamado "Síndrome del Coágulo Blanco". El proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas severas tales como necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden conducir a una amputación, infarto al miocardio, embolismo pulmonar, ataque fulminante, y una posible muerte. Entonces la administración de Heparina debería ser rápidamente discontinuada si un paciente desarrolla una nueva trombosis asociada con una trombocitopenia.

b) Resistencia a la Heparina

Una incrementada resistencia a la Heparina se encuentra en los pacientes con fiebre, trombosis, tromboflebitis, con tendencia a trombos, con infarto de miocardio, con cáncer y en post-operados.

c) Riesgo aumentado en mujeres mayores:

Una alta incidencia en el sangramiento ha sido reportada en mujeres sobre los 60 años de edad.

2.- Pruebas de Laboratorio. Se recomienda durante el curso completo de una terapia con Heparina, periódicos conteos plaquetarios, de hematocrito y pruebas para detectar la presencia de sangre en las heces.

3.-Interacciones con Drogas

- **Anticoagulantes orales:** La Heparina Sódica puede prolongar el estado del tiempo de protombina. Por ello, cuando la Heparina es dada con dicumarol o warfarina sódica, debe otorgarse un lapso de 24 horas luego de la última dosis subcutánea para extraer sangre y obtener un tiempo de protombina válido.

03 JUN 1993

- Inhibidores Plaquetarios :** pueden inducir un sangramiento drogas como el ácido acetilsalicílico, dextrano, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, hidroxiclороquina y otras que interfieran con las reacciones de agregación plaquetaria. Estas drogas deben ser usadas con cautela en los pacientes recibiendo Heparina.
- Otras Interacciones:** Pueden contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante de la Heparina los digitálicos, las tetraciclínicas, la nicotina, o los antihistamínicos.

4.-Interacciones de la Droga con Pruebas de Laboratorio:

Hiperaminotransferasemia: Han ocurrido elevaciones significativas de los niveles de las aminotransferasas (SGOT [S-AST] y SPT-[S-ALT]) en un alto porcentaje de los pacientes (y sujetos sanos) que han recibido Heparina. Ya que las determinaciones de las aminotransferasas son importantes en el diagnóstico diferencial del infarto del miocardio, enfermedad hepática, embolia pulmonar, deben ser interpretados con cuidado aumentos en sus determinaciones causadas por las drogas.

- 5.-Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Deterioro de la Fertilidad:** No han sido realizados estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la Heparina. También, no han sido realizados estudios en animales relacionados con una mutagénesis o un deterioro de la Fertilidad.

03 JUN 1993

6.-Embarazo

Efectos Teratogénicos : No han sido realizados estudios en la reproducción animal con la Heparina. No es también conocido si la Heparina puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas o puede afectar la capacidad de reproducción. La Heparina debe ser dada a una mujer embarazada solamente si es claramente necesario.

Efectos No-Teratogénicos: La Heparina no cruza la barrera placentaria.

7.- Madres Amamantando:

La Heparina no se excreta por la leche materna.

*** Reacciones Adversas:**

1.-Hemorragia: La hemorragia es la complicación principal que puede ocurrir con una terapia con Heparina. Un tiempo de coagulación prolongado o un sangramiento menor durante la terapia puede usualmente ser controlado con la suspensión de la droga. Este puede ser apreciado por un sangramiento del tracto gastrointestinal o urinario durante la la terapia anticoagulante, indicando la presencia de una lesión oculta. Un sangramiento puede ocurrir en cualquier sitio, pero ciertas complicaciones específicas pueden ser difíciles de detectar.

a.-Hemorragia Adrenal: con una resultante insuficiencia adrenal aguda, ha ocurrido durante la terapia anticoagulante. Por ello, el tratamiento debe ser discontinuado en los pacientes que desarrollan signos y síntomas de hemorragia e insuficiencia adrenal aguda. La iniciación de la terapia correctora no debe depender de la confirmación del diagnóstico por el Laboratorio, ya que cualquier retardo en una situación aguda puede causar la muerte del paciente.

03 JUN 1993

b.- Hemorragia Ovárica (Corpus Luteus) desarrollada en un número de mujeres en edad reproductiva recibiendo una terapia anticoagulante de corto o largo plazo. Si esta complicación no es reconocida, puede tener un curso fatal.

c.- Hemorragia Retroperitoneal.

2.- **Irritación local:** Luego de la inyección subcutánea profunda de Heparina (intra capa grasa) pueden ocurrir irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o una ulceración. Estas complicaciones son mucho más comunes después de uso intramuscular, por ello no es recomendado.

3.- **Hipersensibilidad:** Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad generalizada, con escalofríos, fiebre, y urticaria como las manifestaciones más usuales, y asma, rinitis, lagrimación, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, y reacciones anafilácticas, incluyendo shock, en raras ocasiones. Puede ocurrir prurito y ardor, especialmente sobre la planta de los pies.

Ha sido reportada una trombocitopenia que ocurre en los pacientes recibiendo Heparina con una incidencia del 0-30 %. Ella es frecuentemente leve y sin significancia clínica, pero esta trombocitopenia puede ser acompañada por complicaciones tromboembólicas severas tal como una necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden llevar a una amputación, infarto al miocardio, embolismo pulmonar, ataque fulminante y una posible muerte.

Ciertos episodios de dolor, isquemia y extremidades cianóticas han sido en el pasado atribuciones a reacciones vasoespásmicas alérgicas. Sin embargo, ellos son de hecho idénticos a las complicaciones asociadas con la trombocitopenia.

- 4.-**Misceláneos:** También han sido reportadas una osteoporosis luego de la administración por largo tiempo de altas dosis de Heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, suspensión de la síntesis de aldosterona, alopecia con retardo transitorio, y rebote de una hiperlipemia luego de la discontinuación de la Heparina.

Han ocurrido en un alto porcentaje de los pacientes (y sujetos sanos) elevaciones significativas de los niveles de los aminotransferasas (SGOT [S - AST] y SGPT [S - ALT]).

*** Sobredosis**

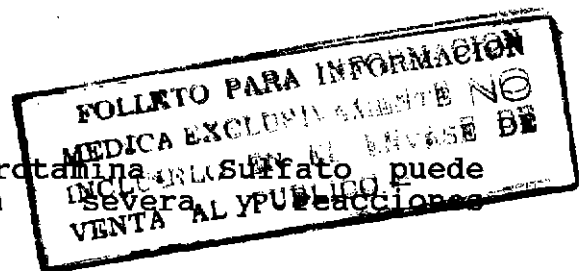
Síntomas : El sangramiento es el signo principal de una sobredosis de Heparina. Puede ser notado como los primeros signos de sangramiento epistaxis, sangre en la orina o heces oscuras. Pueden preceder a un franco sangramiento fáciles formaciones de petequias o magulladuras.

Tratamiento : Neutralización del efecto de la Heparina.

Cuando circunstancias clínicas (sangramiento) requieran una reversión de la heparinización, neutralizar la Heparina Sódica con una lenta infusión de Protamina Sulfato (Solución al 1%). No deben ser administrados más de 50 mg muy lentamente, en períodos de 10 minutos. Cada mg de Protamina Sulfato neutraliza aproximadamente 100 unidades de Heparina. La cantidad requerida de Protamina disminuye con el tiempo, ya que la Heparina es metabolizada. A pesar de que el metabolismo de la Heparina es complejo, éste puede, para propósitos de elección de una dosis de Protamina, ser asumido para tener una vida media de cerca de 1/2 hora después de la inyección intravenosa.

08 JUN 1993

La administración de Protamina Sulfato puede causar una hipertensión anafilactoídeas.



Debido a que han sido reportadas reacciones fatales, frecuentemente asemejando anafilaxia, la droga debe ser dada solamente cuando están fácilmente disponibles las técnicas de resucitación y el tratamiento de shock anafilactoídeo.

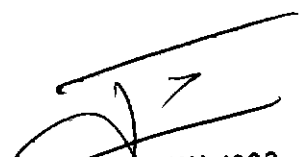
* Dosificación y Administración

Todos los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente, previa a su administración, en relación a la presencia de material extraño y descoloración. Una leve descoloración no altera su potencia.

Cuando la Heparina es adicionada a una solución de infusión para su administración intravenosa continua, el matraz debe ser invertido a lo menos 6 veces para asegurar una adecuada mezcla y prevenir una acumulación puntual de la Heparina en la solución.

La Heparina Sódica no es efectiva por una administración oral y debe ser dada por inyección intravenosa intermitente, infusión intravenosa, inyección subcutánea profunda (intraadiposa, por ejemplo sobre la cresta ilíaca o la capa de grasa abdominal). La ruta de administración intramuscular debe ser evitada debido a frecuente ocurrencia de hematoma en el sitio de inyección.

La dosificación de Heparina Sódica debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de las pruebas de coagulación del paciente. Cuando la Heparina es dada por infusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe ser determinado aproximadamente cada 4 horas en los estados tempranos de tratamientos.

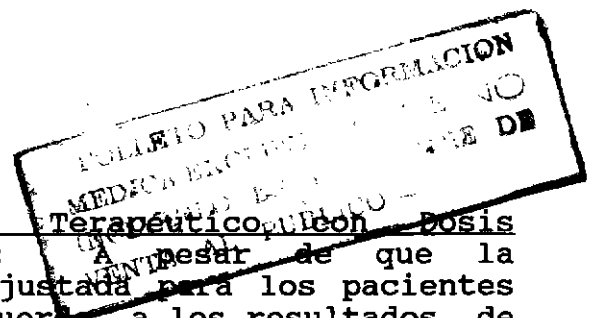

03 JUN 1993

Cuando la droga es administrada intermitentemente por inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben ser realizadas antes de cada inyección durante los primeros estados del tratamiento, y a intervalos apropiados después. La dosificación se considera adecuada cuando el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (T.P.T.A.) es de 1,5 a 2 veces el normal, o cuando el tiempo de coagulación de sangre completa está elevado aproximadamente 2,5 a 3 veces por sobre el valor de control. Después de inyecciones subcutáneas profundas (intraadiposas), las pruebas para la adecuación de la dosificación son mejor realizadas en nuestras extraídas 4 a 6 horas después de las inyecciones. Están recomendados frecuentes conteos plaquetarios, hematocritos y pruebas para detectar sangre oculta en heces durante el curso completo de la terapia con Heparina, independiente de la ruta de administración.

Conversión a un anticoagulante oral : Cuando debe ser comenzado el tratamiento con un anticoagulante oral del tipo de la cumarina o similar en los pacientes ya recibiendo Heparina Sódica, deben ser determinadas pruebas basales y posteriores de la actividad de la protrombina a un tiempo cuando la actividad de la Heparina está también baja para efectuar el tiempo de protrombina. Este es cerca de 5 horas, después del último bolo I.V., y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si es usada una infusión I.V. continua de Heparina, el tiempo de protrombina puede ser generalmente medido a cualquier tiempo.

En la conversión desde la Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante oral debe ser la cantidad usual. Entonces debe ser determinado el tiempo de protrombina a los intervalos usuales. Para asegurar una anticoagulación continua, es conveniente continuar la terapia completa con Heparina por varios días después de que el tiempo de protrombina ha alcanzado el rango terapéutico. La terapia con Heparina puede entonces ser descontinuada sin problema.

03 JUN 1993

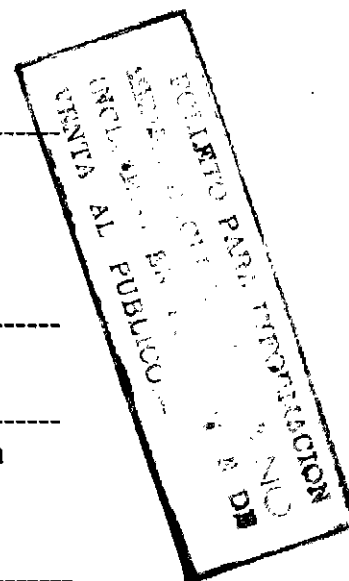
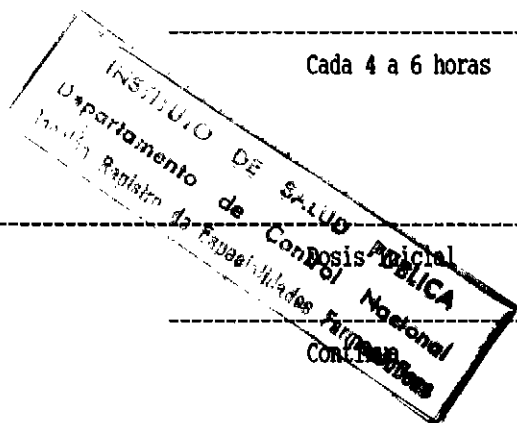


Efecto Anticoagulante Terapéutico Dosis
Completa de Heparina : A pesar de que la
dosificación debe ser ajustada para los pacientes
en forma individual de acuerdo a los resultados de
las pruebas de Laboratorio adecuadas, los
siguientes esquemas de dosificación pueden ser
usados como una guía :




03 JUN 1993

Forma de Administración	Frecuencia	Dosis Recomendada (Basada en un Paciente de 68 Kg de Peso)
Inyección Subcutánea Profunda (Infraadiposa)	Dosis Inicial	5.000 Unidades por inyección I.V. seguidas por 10.000 - 20.000 unidades de una Solución concentrada, en forma subcutánea.
Un sitio diferente debe ser usado en cada inyección para prevenir el desarrollo de un hematoma masivo.	Cada 8 horas	8.000 - 10.000 unidades de de una solución concentrada.
	(6) Cada 12 horas	15.000 - 20.000 unidades de una solución concentrada.
Inyección Intravenosa Intermitente	Dosis Inicial	10.000 unidades, ya sea no diluida o en una inyección de 50-100 ml de Cloruro de Sodio Isotónico.
	Cada 4 a 6 horas	5.000 - 10.000 unidades, ya sea no diluida o en una inyección de 50-100 ml de Cloruro de Sodio Isotónico.
Infusión Intravenosa	Dosis Inicial	5.000 unidades por inyección I.V.
		20.000-40.000 unidades al día en 1.000 ml de solución de Cloruro de Sodio Isotónico para infusión



03 JUN 1993

FOLLETO PARA INFORMACION
MEDICA EXCLUSIVAMENTE NO
INCLUIDA EN EL ENVASE DE
VENTA AL PUBLICO

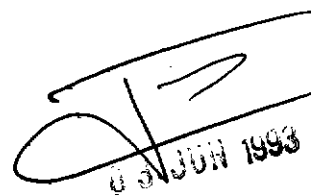
1.- Uso Pediátrico : Seguir las recomendaciones de los textos pediátricos, con preferencia adecuados. En general, el siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía:

- Dosis Inicial : 50 unidades / kg (goteo I.V.)
- Dosis Mantención : 100 Unidades/ kg (goteo I.V.) cada 4 horas, ó 20.000 unidades / m² / 24 horas en forma continua.

2.- Cirugía cardiaca y de vasos Sanguíneos: Los pacientes bajo una perfusión corporal total para una cirugía de corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal. Frecuentemente, una dosis de 300 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal es usada para procedimientos estimados de menos de 60 minutos; ó 400 unidades por kilogramo para aquellos estimados de más de 60 minutos.

3.- Profilaxia de Tromboembolismo Postoperativo con Bajas Dosis:

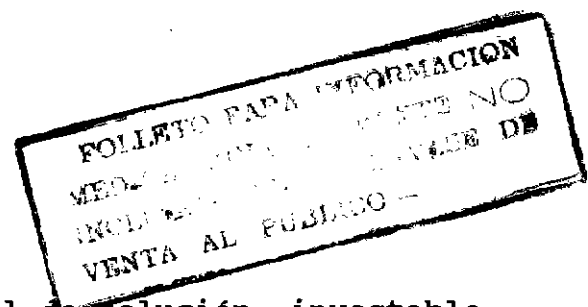
Un número de ensayos bien controlados han demostrado que una profilaxia de Heparina en bajas dosis, dada inmediatamente antes y después de la cirugía, reducirá la incidencia de una trombosis postoperativa de venas profundas de las piernas, y de un embolismo pulmonar clínico. La dosificación más ampliamente usada ha sido 5.000 unidades cada 8 a 12 horas por 7 días o hasta que le paciente esté totalmente ambulatorio, cualquiera sea la duración. La Heparina es dada por una inyección subcutánea profunda en el brazo o abdomen con una aguja delgada (25 - 26 G) minimiza el trauma tisular. Está recomendada una solución concentrada de Heparina Sódica. Esta profilaxia debe ser reservada para los pacientes con más de 40 años sometidos a cirugía mayor. Deben ser incluidos los pacientes con desórdenes de sangramiento, sufriendo Neurocirugía, Anestesia Espinal, Cirugía Ocular, u operaciones potencialmente sanguíneas, tanto como los pacientes recibiendo anticoagulantes orales o drogas activas a las plaquetas. El valor de esta profilaxia en cirugía de cadera no ha sido establecido.


05 JUN 1993

Debe tenerse en mente la posibilidad de un incremento del sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento es conveniente la discontinuación de la Heparina y la neutralización con Protamina Sulfato. Si se desarrolla una evidencia clínica de tromboembolismo, a pesar de la profilaxia con dosis bajas, deben ser dadas dosis terapéuticas completas de anticoagulantes a menos que estén contraindicados. Todos los pacientes deben ser monitoreados previo a la Heparinización para descartar desórdenes del sangramiento, y este monitoreo debe ser realizado con pruebas de coagulación adecuadas inmediatamente antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deben estar normales o sólo levemente elevados. No es usualmente necesario el monitoreo diario de los efectos de dosis bajas de Heparina en los pacientes con parámetros de coagulación normales.

- 4.- Uso en Diálisis Extracorpórea : Seguir las indicaciones operativas del equipo.
- 5.- Transfusión Sanguínea : Adicionar de 400 a 600 unidades por 100 ml de sangre completa. Usualmente, 7.500 unidades de Heparina Sódica son agregadas a 100 ml de solución inyectable de Cloruro de Sodio (ó 75.000 unidades por 1.000 ml de la misma solución) y mezcladas, y desde esa misma solución, 6 a 8 ml son adicionados por 100 ml de sangre completa. El conteo leucocitario debe ser realizado sobre sangre heparinizada dentro de 2 horas después de la adicción de la Heparina. La sangre heparinizada no debe ser usada para conteo de isoaglutinina, complemento, prueba de fragilidad eritrocitaria o plaquetaria.
- 6.- Muestras de Laboratorio : Una adicción de 70 a 150 unidades de Heparina Sódica por 10 a 20 ml de muestras de sangre completa es generalmente empleada para prevenir su coagulación.

03 JUN 1993



*** Presentación:**

Frasco-Ampolla con 5 ml de solución inyectable
conteniendo 25.000 U.I. de Heparina.

*** Conservación**

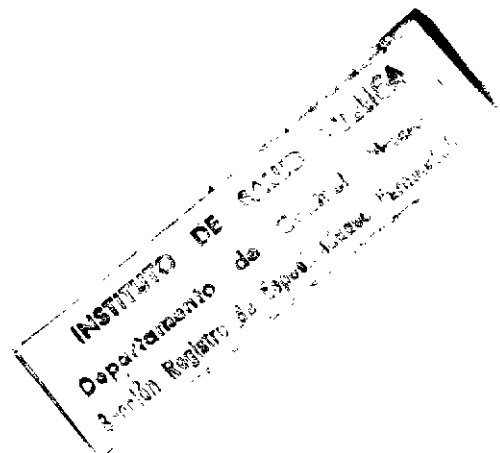
A temperatura ambiente (bajo los 25° C)

*** Período de Eficacia**

3 Años.

*** Productor**

ROTEXMEDICA G.M.B.H.
Trittau - ALEMANIA



03 JUN 1993