



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HEPARINA SÓDICA CHIESI 1.000 UI/ml

HEPARINA SÓDICA CHIESI 5.000 UI/ml

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Heparina sódica Chiesi 1.000 UI/ml:

vial conteniendo 5 ml. Cada ml contiene 1.000 UI de heparina sódica.

Excipientes: cada vial conteniendo 5 ml contiene 50 mg de alcohol bencílico.

Heparina sódica Chiesi 5.000 UI/ml:

vial conteniendo 5 ml. Cada ml contiene 5.000 UI de heparina sódica.

Excipientes: cada vial conteniendo 5 ml contiene 50 mg de alcohol bencílico.

Excipientes: ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- 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 cardíaca y hemodiálisis.

4.2. Posología y forma 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 \geq 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 cardíaca:

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.

4.3. 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 (ver 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- 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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.

No debe administrarse heparina por vía intramuscular.

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 $100.000/\text{mm}^3$ y $150.000/\text{mm}^3$ debido a una activación plaquetaria temporal (ver 4.8: Reacciones adversas). 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 $100.000/\text{mm}^3$ (ver 4.8: Reacciones adversas). 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.

Uso en niños

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

Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

Uso en ancianos

Se ha observado en pacientes ancianos (especialmente las mujeres) un incremento en el riesgo de hemorragias durante el tratamiento con heparina, especialmente en ancianos con insuficiencia renal y/o hepática.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda tener precaución cuando se administre este medicamento conjuntamente con anticoagulantes orales o agentes que afecten la función plaquetaria como ácido acetilsalicílico o dipiridamol, fibrinolíticos, antiinflamatorios no esteroideos, altas dosis de penicilina y algunas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona), algunos medios de contraste, asparaginasa, epoprosterenol, corticoides y dextrano, ya que estos fármacos potencian el efecto farmacológico de la heparina porque interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

Asimismo, 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.

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.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad del uso de heparina durante el embarazo no ha sido establecida.

La heparina no atraviesa la placenta, sin embargo, su uso durante el embarazo ha sido asociado con el 13-22% de efectos secundarios, incluyendo muerte perinatal y prematuridad.

El mecanismo de los efectos adversos de la heparina es indirecto y no está determinado. Se han dado casos aislados de osteoporosis materna.

Aunque la heparina es el anticoagulante de elección durante el embarazo, no está libre de riesgo, por lo que se debe usar con precaución, especialmente durante el último trimestre y el periodo inmediato al parto, a causa de riesgo de hemorragia materna.

Lactancia

Este medicamento no se excreta con la leche materna debido a su alto peso molecular. Sin embargo, se han descrito casos de desarrollo rápido de osteoporosis grave (de 2 a 4 semanas) y alteraciones vertebrales en mujeres en periodo de lactancia tratadas con heparina.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilización de maquinaria

No existen evidencias que sugieran que la heparina pueda afectar a estas capacidades.

4.8. Reacciones adversas

Los posibles efectos adversos se enumeran a continuación en función de su frecuencia.

Frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

Trastornos de la sangre: hemorragias (en piel, mucosas, heridas, tracto intestinal, urogenital,...), las cuales son dosis dependientes y derivadas de la acción farmacológica del medicamento. Otra reacción adversa frecuente es la elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (AST,ALT) y gamma-GT.

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, prurito), así como efectos irritantes locales. Se han comunicado casos de osteoporosis y alopecia después de tratamientos prolongados.

Trastornos de la sangre: inhibición de la secreción adrenal de aldosterona dando lugar a hiperpotasemia particularmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y en pacientes tratados con fármacos ahorradores de potasio o bien con niveles plasmáticos elevados de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece incrementar con la duración del tratamiento pero es normalmente reversible.

Raros (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión), así como necrosis cutánea en el lugar de la inyección si se administra de forma subcutánea.

Trastornos del aparato reproductor: priapismo.

Trastornos de la sangre: trombocitopenia grave (tipo II).

Muy raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes):

Procedimientos médicos y quirúrgicos: se han comunicado casos de hematomas espinales y epidurales asociados al uso profiláctico de heparina en el contexto de un procedimiento anestésico -epidural o espinal- y de una punción lumbar. Estos hematomas han tenido como resultado final diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9. Sobredosificación

La sobredosis de heparina puede originar episodios hemorrágicos.

En caso de efectos leves de sobredosis puede ser suficiente con la suspensión temporal del tratamiento.

Si la sobredosis es grave, es preciso la administración de protamina (1 mg de protamina neutraliza la actividad de 100 UI de heparina). No obstante, la cantidad de sulfato de protamina varía en función del tiempo transcurrido entre el momento de la inyección de heparina y el momento en que se desee neutralizar el efecto y la dosis inyectada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: B01A2: Anticoagulantes inyectables.

Mecanismo de acción: La heparina actúa inhibiendo la coagulación de la sangre tanto *in vitro* como *in vivo* a través de su acción sobre la antitrombina III, que se halla en el plasma e inhibe la actividad de los factores de coagulación activados, incluyendo trombina (factor IIa) y factor activado X (factor Xa). La heparina aumenta esta inhibición, pero de forma dependiente de la dosis. A dosis terapéuticas normales, las dosis de heparina tienen un efecto inhibitor tanto de trombina como de factor Xa. Así se consigue un bloqueo de la conversión de fibrinógeno a fibrina a través de la inhibición de la trombina, mientras que la conversión de protrombina a trombina está bloqueada por la inhibición del factor Xa.

La heparina tiene también algún efecto sobre la función plaquetaria, inhibe la formación de coágulos estables de fibrina y tiene efecto antilipémico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La heparina no se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Tras una inyección intravenosa o subcutánea, la heparina se une extensamente a proteínas plasmáticas. No cruza la placenta y no se excreta a través de la leche materna.

La vida media de heparina depende de la dosis y de la vía de administración, y está sujeta a una gran variabilidad inter e intraindividual (de 1 a 6 horas con una media de 1,5 horas). Este tiempo se puede prolongar ligeramente en caso de alteración renal, disminuir en pacientes con embolismo pulmonar y aumentar o disminuir en pacientes con alteraciones hepáticas.

Se excreta por la orina, principalmente como metabolitos, aunque tras la administración de dosis altas, hasta un 50% puede excretarse inalterado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos de seguridad de relevancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Heparina sódica Chiesi 1.000 UI/ml y 5.000 UI/ml: alcohol bencílico y agua para inyectables.
Cada vial contiene 50 mg de alcohol bencílico.

6.2. Incompatibilidades farmacéuticas

La heparina sódica no debe mezclarse con otras soluciones para inyección y/o perfusión.

6.3. Período de validez

5 años.

Una vez abierto el vial, administrar inmediatamente el producto.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Heparina sódica Chiesi 1.000 UI/ml: envase conteniendo 1 vial con 5 ml de solución.
Heparina sódica Chiesi 5.000 UI/ml: envase conteniendo 1 vial con 5 ml de solución.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHIESI ESPAÑA, S.A.
Plaça d'Europe, 41-43 Planta 10
(L'Hospitalet de Llobregat) - 08908 – España

8. NÚMERO DE REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS

Heparina sódica Chiesi 1.000 UI/ml: 56.465
Heparina sódica Chiesi 5.000 UI/ml: 56.029

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN Ó RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Heparina sódica Chiesi 1.000 UI/ml: noviembre 1999
Heparina sódica Chiesi 5.000 UI/ml: abril 2003

10. FECHA DE LA APROBACIÓN / REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2009