

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Heparina sódica ROVI 1000 UI/ml solución inyectable.
Heparina sódica ROVI 5000 UI/ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Heparina sódica ROVI 1000 UI/ml solución inyectable

Cada ml contiene:

Heparina sódica 1.000 UI
Cada vial contiene 5 ml. Un vial contiene 5000 UI de heparina sódica
Excipiente con efecto conocido: Alcohol bencílico (10 mg)

Heparina sódica ROVI 5.000 UI/ml solución inyectable

Cada ml contiene:

Heparina sódica 5.000 UI
Cada vial contiene 5 ml. Un vial contiene 25000 UI de heparina sódica.
Excipiente con efecto conocido: Alcohol bencílico (10 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: trombosis venosa profunda, y tromboembolismo pulmonar.
- Tratamiento y prevención del tromboembolismo arterial periférico.
- Tratamiento de la enfermedad coronaria: angina inestable e infarto agudo de miocardio.
- Prevención de la trombosis en el circuito extracorpóreo durante la cirugía cardíaca y vascular y hemodiálisis.

Heparina sódica ROVI está indicado en población pediátrica a partir de los 28 días del nacimiento y en adultos (ver sección 4.3).

4.2 Posología y forma de administración

La heparina sódica puede ser administrada por vía intravenosa (en infusión continua o bolus), intraarterial, o subcutánea. Debe evitarse la administración intramuscular, por el riesgo de hematomas locales.

La dosis de heparina debe ser individualizada y ajustada según los tiempos de coagulación.

La dosis recomendada varía en función de las diferentes indicaciones, siendo en cada caso la siguiente:

Adultos:

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboembolismo arterial periférico:

Se administrará inicialmente un bolus intravenoso de 80 UI/kg de heparina sódica, pudiendo aumentar hasta 120 UI/kg en casos de embolismo pulmonar grave. Esta dosis inicial debe continuarse con una dosis de mantenimiento, administrada en infusión intravenosa continua, de 18 UI/kg. Con posterioridad, la dosis debe ser individualizada y ajustada de acuerdo con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), que debe mantenerse en un rango entre 1,5 y 2,5 veces el valor control. Se debe realizar un control 4-6 horas después de comenzar la infusión y en intervalos similares cada vez que sea necesario proceder a una variación de la dosis administrada. Se recomienda una duración del tratamiento de 5-10 días.

En la *prevención de la enfermedad tromboembólica venosa*, se administrarán 5.000 UI, por vía subcutánea, cada 8-10 horas durante 7 días o hasta que el paciente deambule.

En pacientes quirúrgicos la primera inyección se administrará 1-2 horas antes de la intervención.

En pacientes no quirúrgicos la duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico.

Angina inestable o infarto agudo de miocardio sin terapia trombolítica:

Se recomienda administrar inicialmente un bolo intravenoso de 5.000 UI de heparina sódica seguido de 32.000 UI/24h en infusión intravenosa continua ajustada según TPTA.

Infarto agudo de miocardio tras terapia tromboembólica:

Se recomienda administrar inicialmente un bolo intravenoso de 5.000 UI de heparina sódica, seguido de 24.000 UI/24 h en infusión intravenosa continua ajustada según TPTA.

Prevención de la trombosis en el circuito de circulación extracorpórea durante cirugía cardíaca y hemodiálisis:

Cirugía cardíaca: se recomienda heparinizar al paciente con 150-300 UI/kg variando la dosis en función de los test de coagulación que se vayan realizando para controlar los niveles de anticoagulación.

Hemodiálisis: Antes de comenzar la diálisis se administra una inyección en bolo de 25-30 UI/kg, seguido de una infusión continua de 1500-2000 UI por hora durante toda la sesión de hemodiálisis. La infusión de heparina se para aproximadamente 30 minutos antes de finalizar el proceso de diálisis para permitir una recuperación de la hemostasia antes de retirar el catéter.

Población pediátrica:

Se recomienda ajustar la dosis de acuerdo al peso y los niveles de TPTA requeridos. En general, para anticoagulación, se administrarán 80 UI/kg en bolus, seguido de 18 UI/kg/h, ajustando la dosis para mantener un TPTA entre 1,5 y 2,5 veces el valor control.

Por la presencia de alcohol bencílico en su composición, la cantidad máxima diaria de Heparina sódica Rovi en niños menores de 3 años tiene que ser inferior a 9 ml de solución inyectable/kg/día.

Ancianos:

Se recomienda ajustar la dosis de acuerdo al peso y los niveles de TPTA requeridos.

Insuficiencia renal y hepática:

Puede ser necesaria una dosis menor. Se recomienda ajustar la dosis de acuerdo al peso y los niveles de TPTA requeridos.

Mujeres embarazadas:

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: la administración de 5.000 UI, por vía subcutánea, cada 8-12 horas, es habitualmente adecuada en los primeros meses de embarazo, pudiendo ser necesarias dosis de hasta 10.000 UI cada 12 horas, durante el tercer trimestre de embarazo.

Se aconseja una monitorización cuidadosa de acuerdo con el TPTA.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa: se recomienda la administración de heparina en bolo intravenoso seguida de perfusión continua para mantener los niveles de TPTA en el rango terapéutico durante al menos 5 días y a continuación dosis subcutáneas cada 12 horas ajustadas a los valores terapéuticos de TPTA, durante el resto del embarazo.

Profilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas: se recomienda la administración subcutánea cada 12 horas de heparina a dosis ajustadas para mantener los valores de TPTA en el rango terapéutico.

Instrucciones para la correcta administración de la especialidad:

Vía subcutánea profunda:

Coger un pliegue de piel, sin presionar, entre los dedos pulgar e índice de una mano. Manteniendo este pliegue, insertar con la otra mano la aguja perpendicularmente al pliegue de la piel, es decir, en ángulo recto con la piel. Introducir cuidadosamente la aguja e inyectar lentamente la dosis necesaria en el tejido graso de la piel. Retirar la aguja después de la inyección, presionando el lugar de aplicación durante unos minutos. Se aconseja rotar la zona para evitar la formación de edemas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la heparina, a sustancias de origen porcino, o alguno de los excipientes.
- Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (ver sección 4.4).
- Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.
- Trastorno grave de la función hepática o pancreática.
- Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos.
- Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina.
- Endocarditis bacteriana aguda
- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas 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.
- Prematuros y recién nacidos, por contener alcohol bencílico

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No administrar por vía intramuscular.

Debido al riesgo de hematoma durante la administración de heparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.

Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia tipo I, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.

Se recomienda utilizar con precaución en mujeres durante la lactancia, ya que se han descrito casos de desarrollo rápido de osteoporosis grave y alteraciones vertebrales en mujeres lactantes tratadas con heparina (ver sección 4.6).

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

La heparina sódica puede suprimir la secreción renal de aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que están recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia, pero es normalmente reversible. Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con heparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria 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 sección 4.8). 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 sección 4.8). 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, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento con heparina sódica y posteriormente controles periódicos hasta finalizar el mismo. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de plaquetas (30-50%) con respecto al valor basal, asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de heparina sódica.

Se han descrito con heparina administrada por vía subcutánea algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

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 (ver sección 4.8). 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 esteroideos (AINEs), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5) y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparinas 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 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 epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, 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 debe ser entrenado para detectar tales signos y 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.

Advertencias sobre excipientes

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda precaución en la administración concomitante de heparina con otros fármacos anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, fibrinolíticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides y dextranos, altas dosis de penicilina y algunas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona), algunos medios de contraste, asparaginasa y epoprosterenol. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de la heparina, ya que 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 el tiempo de protrombina.

La heparina puede aumentar el efecto de antidiabéticos orales como sulfonilureas; también de las benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, oxazepam), y del propanolol.

Los fármacos que, al igual que la heparina, aumentan la concentración de potasio sérico, sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: la heparina no atraviesa la placenta, sin embargo, su uso durante el embarazo ha sido asociado a 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.

La heparina se administrará con precaución y bajo control continuo especialmente durante el último trimestre del embarazo e interrumpiéndose uno o dos días antes de la fecha del parto, dado el riesgo de una hemorragia feto-materna.

Categoría C en la clasificación teratogénica.

Lactancia: la heparina no se excreta en la leche materna. No obstante, cuando sea necesario administrar heparina a mujeres lactantes, deberá usarse con precaución, ya que se han descrito casos de desarrollo

rápido de osteoporosis grave y alteraciones vertebrales en mujeres lactantes tratadas con heparina (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Heparina sódica ROVI sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de Frecuencia

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentes de la heparina sódica son las hemorragias (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal, urogenital, etc.), las cuales son dosis-dependiente y derivadas de la acción farmacológica del medicamento. Otras reacciones adversas frecuentes son las elevaciones moderadas y transitorias de los niveles de transaminasas (AST, ALT), gamma-GT, LDH y lipasas, sin repercusión sobre la bilirrubina o función hepática.

Poco frecuentes

Se han descrito reacciones alérgicas de la piel y del tejido subcutáneo, como son erupción cutánea, urticaria y prurito; y trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4). Tratamientos a largo plazo con heparinas pueden asociarse a la aparición de osteoporosis y alopecia. Puede producirse hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus o en pacientes que estén tomando fármacos que produzcan hiperpotasemia (ver sección 4.4).

Raras

Raramente puede haber reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión), priapismo y trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II, también conocida como TIIH, o trombocitopenia inducida por heparina) (ver sección 4.4), así como necrosis cutánea en el lugar de la inyección si se administra de forma subcutánea.

Muy raras

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 causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4).

Con las heparinas no fraccionadas puede producirse hipoaldosteronismo, asociado con hiperpotasemia y acidosis metabólica (especialmente en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus) (ver sección 4.4).

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la Clasificación de Órganos y Sistemas de MeDRA.

- **Trastornos vasculares**
Frecuentes: Hemorragias
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

- Raras: Disnea, broncoespasmo, edema de glotis.
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
 - Poco frecuentes: Trombocitopenia transitoria leve (tipo I), hiperpotasemia (supresión de la síntesis de aldosterona).
 - Raras: Hipotensión, trombocitopenia grave (trombocitopenia tipo II)
- **Trastornos hepato biliares**
 - Frecuentes: Elevación de los niveles de transaminasas, gamma-GTD, LDH y lipasas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**
 - Raras: Náuseas, vómitos y fiebre.
 - Muy raras: Hematomas espinales y epidurales
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
 - Poco frecuentes: Erupción cutánea, urticaria, prurito, alopecia.
 - Raras: Necrosis de la piel.
- **Trastornos del aparato reproductor**
 - Raras: Priapismo.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**
 - Poco frecuentes: Osteoporosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con heparina sódica. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización intravenosa de sulfato de protamina. 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 de la dosis inyectada. Cada miligramo de protamina neutraliza la actividad de 100 UI de heparina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: B01A2. Anticoagulantes inyectables.

Código ATC: B01AB01. Antitrombóticos.

La heparina es un anticoagulante con estructura de mucopolisacárido (glucosaminoglicano) sulfatado, formado por cadenas con un peso molecular medio de 12.000 a 15.000 daltons.

La heparina se comporta como un inhibidor indirecto de la trombina gracias a su capacidad de activar el inhibidor fisiológico antitrombina, que actúa fundamentalmente sobre la trombina (FIIa) y el factor X activo (FXa), y en menor medida sobre los factores activos FIXa y FISA. Al inactivar a la trombina también impediría la activación de los factores V y VIII inducida por trombina. Por ello se impediría la formación de fibrina por la activación del fibrinógeno por la trombina.

Existe una gran variabilidad en la respuesta anticoagulante con dosis fijas de heparina, de ahí la necesidad de realizar un control con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA). La dosis óptima de

heparina es aquella capaz de alargar el TPTA entre 1,5 y 2,5 veces los valores normales, lo que equivale a unos niveles de heparina en plasma entre 0,3-0,7 UI anti-Xa/ml.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: la heparina, cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, presenta una biodisponibilidad del 100%, mostrando su actividad anticoagulante de manera inmediata.

La unión a proteínas plasmáticas es alta, por lo que la heparina puede desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas, potenciando su acción.

Eliminación: la semivida de eliminación de la heparina es variable y dosis dependiente, entre 30 minutos para la dosis de 25 UI/kg, y 2,5 horas para la dosis de 400 UI/kg. La eliminación es renal, generalmente en forma de metabolitos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos de relevancia adicionales a los ya incluidos en otros apartados de la ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Alcohol bencílico
Hidróxido sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto el vial, administrar inmediatamente el producto.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I, con tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio.

Heparina sódica ROVI 1.000 UI/ml solución inyectable: viales de 5 ml en envases de 1 ó 100 viales.

Heparina sódica ROVI 5.000 UI/ml solución inyectable: viales de 5 ml en envases de 1 ó 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora, exenta de partículas visibles.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.
Julián Camarillo, 35
28037-Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Heparina sódica ROVI 1.000 UI/ml solución inyectable: 58.691.
Heparina sódica ROVI 5.000 UI/ml solución inyectable: 58.693.

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

Heparina sódica ROVI 1.000 UI/ml solución inyectable: 26 junio 1991.
Heparina sódica ROVI 5.000 UI/ml solución inyectable: 26 junio 1991.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2017