FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HEPAMAX-S SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 25.000 U.I./5 mL

FOLLETO DE INFORMACION PARA EL PROFESIONAL

HEPAMAX-S
HEPARINA SÓDICA **25.000 U.I./5 mL**
Solución inyectable

PRESENTACIÓN

Solución inyectable, conteniendo 5.000 UI de heparina sódica en cada mL.
Envase secundario conteniendo 1, 25, 50 y 100 viales

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: VÍA INTRAVENOSA

USO ADULTO Y PEDIÁTRICO

COMPOSICIÓN
Cada vial contiene
Heparina sódica.....25.000 U.I.
Excipientes (cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, alcohol **bencílico**, agua para inyección) c.s.p.....5,0 mL

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

1. INDICACIONES

HEPAMAX-S está indicado para:

- 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.
- Tratamiento inicial de la trombosis en la coagulación intravascular diseminada (CID).
- Prevención de la trombosis en el circuito extracorpóreo durante la cirugía cardiaca y vascular, y hemodiálisis.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

En estudio clínico randomizado, abierto, cruzado, de dosis única intravenosa, controlado por comparador activo, para evaluación de actividad farmacodinámica de HEPAMAX-S vs el producto biológico comparador, en 60 voluntarios sanos, siendo 30 tratados con HEPAMAX-S y 30 con el comparador. HEPAMAX-S fue considerado comparable al producto biológico comparador, basándose en la determinación de las actividades de Anti-FXa y Anti-FIIa y en la relación de ambos (anti-FXa/anti-FIIa), así como en la determinación de actividad de Inhibidor de Vía de Factor Tisular (TFPI). Respecto a la seguridad, no hubo diferencia estadísticamente significativa de incidencia de eventos adversos observados entre los grupos.

Estudio Clínico para evaluación farmacodinámica de producto Hepamax-S de Laboratorio Blau Farmacêutica S/A. HEPBLA0312IV-I.

En estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, comparativo realizado con el objetivo de evaluar el desempeño clínico y la seguridad de Hepamax-S~~(r)~~, después de la administración vía línea arterial del circuito de hemodiálisis, en pacientes portadores de IRC (insuficiencia renal crónica) en programa de hemodiálisis, tres veces por semana, mostró que para los parámetros estudiados (actividad anti-Fxa e TTPa, volumen de filtro capilar, formación de fibrina no capilar), Hepamax-S~~(r)~~ fue eficaz y no interfirió con el medicamento de referencia usado como comparador, en la prevención de trombos en el circuito de diálisis. De los 56 pacientes que participaron del estudio, 28 fueron tratados con Hepamax-S~~(r)~~ y 28 tratados con el comparador. Ambos fármacos se mostraron igualmente seguros, se considera la pérdida de sangre durante la diálisis, reacciones alérgicas, fiebre y aparición de hematomas, antes, durante y después de la diálisis y ocurrencia de plaquetopenia después del procedimiento dialítico. Ambos fármacos fueron administrados en 12 sesiones consecutivas de diálisis.

Estudio Clínico para evaluación de eficacia y seguridad del producto Hepamax-S de Laboratorio Blau Farmacêutica S/A. HEPBLA0108.

En estudio clínico randomizado, multicéntrico, ciego, paralelo y controlado por comparador activo, de eficacia y seguridad, en el cual fueron incluidos 69 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea , siendo que 34 fueron administrados con HEPAMAX-S y con la comparación de productos biológicos, a través de acceso venoso central, HEPAMAX-S fue considerado comparable en actividad, eficacia y seguridad a la comparación de productos biológicos, basado en control de hemostasia durante y después del procedimiento quirúrgico, las dosis de los marcadores de coagulación TCA, TTPa, Anti-FXa, heparina sérica y en la pérdida sanguínea excesiva (hemorragia) después de finalizada la cirugía, así como la dosis media de heparina utilizada en la cirugía , y su relación con la dosis de cloruro de protamina, y la necesidad de transfusiones de sangre y productos sanguíneos durante y después del proceso , así como con respecto a la seguridad (tipo y frecuencia de los eventos adversos)

Estudio *Clínico para evaluación de eficacia y seguridad del producto Hepamax-S de Laboratorio Blau Farmacêutica S/A. HEPSBCCV0109.*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

HEPAMAX-S es una mezcla de ésteres polisulfúricos de un mucopolisacarído. La heparina actúa como anticoagulante mediante la inhibición de la anti tromboplastina, y por la antitrombina actúa indirectamente sobre diversos factores de coagulación activados, tales como la trombina (factor IIa) y los factores IXa , Xa, XIa y XIIa , mediante la formación de un complejo con antitrombina III , induciendo un cambio conformacional en su molécula
El factor de inhibición activado interfiere con la producción de la trombina y de ese modo inhiben múltiples acciones de trombina en la coagulación.
Para inactivar la trombina, la heparina previene la conversión de fibrinógeno en fibrina y reduce la extensión del trombo. La heparina, además, promueve el aumento de la hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL, a través de liberación y estabilización de lipoproteína-lipasa presente en los tejidos. La heparina debe ser administrada por vía parenteral (intravenosa o **perfusión** venosa) o por vía subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa su acción es inmediata.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración intravenosa, la disponibilidad del fármaco es inmediata, no ocurriendo proceso de absorción.

Distribución

Su distribución en los tejidos no es de gran importancia clínica, pues la heparina actúa directamente en el sistema sanguíneo, con una amplia unión a proteínas plasmáticas principalmente las lipoproteínas de baja densidad, globulinas y fibrinógeno. La concentración eficaz es ~~de~~ cerca de 0,6 ± 0,3 U.I./mL de plasma en el tratamiento terapéutico y ~~de~~ 0,05 - 0,2 U.I./mL de plasma en la profilaxis.

Metabolismo

Sus metabolitos son inactivos y la biotransformación es hepática.
La media vida biológica es de 1 hora con 100 U.I./kg y de 2,5 horas con 400 U.I./kg. Puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática y obesidad y disminuir en pacientes con embolia pulmonar e infecciones.
Administrada de forma intermitente, el efecto anticoagulante ocurre dentro de 5 a 10 minutos después de la inyección y permanece aproximadamente por 3 horas y las inyecciones deben ser repetidas cada 4 - 6 horas.

Eliminación

Es renal en forma de metabolitos.
El tratamiento con heparina es generalmente controlado con el tiempo de tromboplastina parcial (TTPA). La dosis es considerada adecuada si el TTPA es de 1,5 a 2 veces encima del valor normal o si el tiempo de coagulación de sangre total se sitúa de 2,5 a 3 veces encima del valor de control. En tratamiento con dosis bajas (5.000 U.I., de 8 a 12 horas), no es necesario control de laboratorio, una vez que el TTPA no es prolongado.
Las dosis máximas de heparina prolongan el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, tiempo de coagulación de sangre total y el tiempo de coagulación activa de sangre total.

Toxicología

Toxicología aguda:
En ratones la **dosis letal media (**DL_{50}**)** por vía oral es de 779.000 U.I./kg, vía subcutánea DL_{50} 46.715 U.I./kg e intravenosa la DL_{50} es de 39.1821 U.I./kg
Toxicología crónica: los ratones no evidenciaron signos de toxicidad después de un mes de administración de heparina.

4. CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad a la heparina o cualquiera de sus excipientes.

HEPAMAX-S está contraindicado en pacientes con tendencias hemorrágicas pre-existentes (hemofilia,

púrpura, ictericia, perdida sanguínea post-operatoria, trombocitopenia, etc.), aborto inminente, endocarditis bacteriana subaguda, afecciones ulcerosas, tumores malignos con permeabilidad capilar elevada del aparato digestivo, insuficiencia hepática, cirugías oculares, neurocirugías o cirugías de médula espinal, hipertensión arterial grave, insuficiencia renal, cirugía de las vías urinarias, durante e inmediatamente después de neurocirugías, hipersensibilidad a la heparina y shock.

ESTE MEDICAMENTO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y RENAL
NO HAY CONTRAINDICACIONES RELATIVAS A LA EDAD PARA EL USO DE HEPAMAX-S

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Este medicamento contiene alcohol bencílico, no usar en neonatos.

Deben ser tomadas algunas precauciones al administrar HEPAMAX-S (heparina sódica) en pacientes que presenten alguna señal o queja de hepatopatía (con hipersensibilidad a la heparina) o después de intervenciones de próstata, hígado y vías biliares.
Los pacientes que desarrollaron trombocitopenia con tendencia a trombosis arterial, por la administración de la heparina, pueden recibir heparina convencional y de bajo peso molecular solamente después de realizado un test de agregación plaquetaria *in vitro.* En caso de resultado positivo, HEPAMAX-S (heparina sódica) está contraindicado. En estos casos, si la administración de heparina fuese absolutamente necesaria, ~~la misma~~ puede ser reiniciada, independientemente de su administración inicial, después de obtener un test negativo de agregación plaquetaria *in vitro*, pero el recuentro de plaquetas deber ser monitoreada.
La heparina debe ser utilizada con mucha cautela en pacientes con riesgo de valvulopatias, endocarditis bacteriana subaguda, púrpura vascular, hemofilia.
Los pacientes bajo tratamiento con heparina pueden presentar sangrado en cualquier parte del cuerpo.

Cualquier cambio en los análisis de sangre (hematocrito) o una caída inexplicable de la presión arterial se debe informar al médico.
Hay informes de ocurrencia de trombocitopenia en cifras variables de 0 a 30%. Casos de trombocitopenia discreta (conteo superior a 100.000 plaquetas/mm^3) pueden permanecer estables o incluso ser revertidos con la continuación del tratamiento. Si el recuento de plaquetas es inferior a 100.000/mm^3 o si hubiese aparición de trombosis recurrente, se debe suspender la administración de la heparina.
También pueden ocurrir hemorragias en caso de lesiones ulcerativas gastrointestinales y durante o inmediatamente después de anestesia en la columna, grandes cirugías especialmente, de cerebro, columna y ojos.

Resistencia a la heparina

Se ha constatado un aumento de resistencia a la heparina en casos de fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones con tendencia a trombosis, infarto de miocardio, cáncer y en pacientes en posoperatorio.

Embarazo y lactancia

Categoría de riesgo C en el embarazo.
Los estudios de toxicología reproductiva realizados con animales demostraron que la heparina sódica no causa malformaciones.

La heparina sódica no atraviesa la barrera placentaria, motivo por el cual no se espera que tenga efectos teratogénicos en fetos humanos. En los estudios clínicos no fueron reportadas mal formaciones, sin embargo, el tratamiento con anticoagulante durante la gestación aumenta el riesgo de nacimientos prematuros y muertes fetales. Sin embargo, en caso que el uso de heparina fuese imprescindible durante el embarazo, podrá ser administrada. La heparina sódica está contraindicada en caso de aborto inminente.
Se deben tomar precauciones especiales cuando se administre heparina sódica en mujeres embarazadas que presenten algún signo de hepatopatía (con hipersensibilidad a la heparina) o después de intervenciones de hígado y vías biliares.
La heparina sódica no es excretada por la leche materna. Por lo tanto, no hay riesgo aumentado durante la lactancia.

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER UTILIZADO POR MUJERES EMBARAZADAS SIN ORIENTACIÓN MÉDICA.

Pacientes **geriátricos**

Puede haber un mayor riesgo de sangrado en pacientes de más de 75 años de edad.

Pacientes pediátricos

La heparina demostró ser eficaz en niños y a dosis eficaces no provoca efectos secundarios u otros problemas diferentes a los observados en adultos.

Pacientes diabéticos o con insuficiencia hepática y/o renal

La insuficiencia hepática y/o renal grave puede causar acumulación de heparina.
Puede ocurrir hipercalemia en pacientes diabéticos y/o con insuficiencia renal.
En pacientes con insuficiencia renal, hepática o coagulatoria, el tratamiento con heparina sódica debe realizarse teniendo en cuenta las pruebas de coagulación.
La heparina sódica está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Es posible la ocurrencia de la potencialización recíproca con salicilatos, antiinflamatorios no esteroidéos, anticoagulantes orales, antagonistas de la vitamina K, dextranos, dipiridamol, corticosteróides o dihidroergotamina u otros medicamentos que actúen en la coagulación y agregación plaquetaria, como por ejemplo, la ticlopidina.
En tratamientos prolongados evitar el uso con corticoides.
Puede ocurrir disminución del efecto de heparina en casos de administración concomitante de anti-histamínicos, digitálicos, tetraciclinas y en abusos de administración de nitroglicerina y nicotina.

7. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

NÚMERO DE LOTE Y FECHAS DE FABRICACION Y VALIDEZ: VER ENVASE.
NO USE ESTE MEDICAMENTO LUEGO DE VENCIDO.
GUARDAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Solución inyectable clara y límpida.

HEPAMAX-S (heparina sódica) luego de reconstituida se presenta como un líquido de coloración clara, libre de fragmentos.
Verifique la presencia de alguna sustancia en el interior de los frascos que pueda comprometer la eficacia y seguridad del medicamento.

ANTES DE USAR, OBSERVE EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

8. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

Para evitar problemas de contaminación, utilice técnicas asépticas.
Las sustancias más apropiadas para preparar una solución de **perfusión** son: glucosa 5% y 10%, cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 0,9% + glucosa 2,5% y solución de Ringer.

Posología
La heparina sódica puede ser administrada por vía intravenosa (en perfusión continua o bolo), intrarterial, 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 y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y periférico:
Para tratamiento del tromboembolismo venoso, se administrará inicialmente un bolo intravenoso de 80 UI/kg de heparina sódica (o 5.000 UI independientemente del peso), pudiendo aumentar hasta 120 UI/kg (o 7.500 UI independientemente del peso) en casos de embolismo pulmonar grave. Esta dosis inicial debe continuarse con una dosis de mantenimiento, administrada en **perfusión** intravenosa continua, de 18 UI/kg (o 1.300 UI/h o 32.000 UI/24h, independientemente del peso). Con posterioridad, la dosis debe ser individualizada y ajustada de acuerdo con el tiempo parcial de tromboplastina activada
2 (TTPA), 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 perfusión 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 perfusión intravenosa continua ajustada según TTPA.

Infarto agudo de miocardio con terapia tromboembólica:
Se recomienda administrar inicialmente un bolo intravenoso de 5.000 UI de heparina sódica, seguido de 24.000 UI/24 h en **perfusión** intravenosa continua ajustada según TTPA.

Tratamiento y prevención de la trombosis en el circuito de circulación extracorpórea durante cirugía cardiaca y hemodiálisis:
Cirugía cardiaca: 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: inicialmente se administrarán 1.000 UI en bolus, en el botón arterial del circuito de hemodiálisis, continuando con una perfusión en suero salino de 750-1.000 UI/h a lo largo de toda la sesión de hemodiálisis.

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

Ancianos:
Se recomienda ajustar la dosis de acuerdo al peso y los niveles de TTPA requeridos.

Insuficiencia renal y hepática:
Puede ser necesaria una dosis menor. Se recomienda ajustar la dosis de acuerdo al peso y los niveles de TTPA 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 TTPA.

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

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

Circuito de Hemodiálisis

Es necesario el empleo de anticoagulante como heparina durante la hemodiálisis. Para eso, son utilizados 150 - 300 U.I. de heparina por quilogramo de peso corporal. La dosis de heparina varía y depende del peso corporal, volumen de circuito, biocompatibilidad membrana dialítica y velocidad de bombeo.

Control de tratamiento por heparina

En principio no hay necesidad de controles de laboratorio durante la profilaxis y el tratamiento con heparina. Sin embargo, en casos de pacientes que se encontraran en situaciones de contraindicación y necesitaran hacer uso de HEPAMAX-S (heparina sódica), es prudente controlar los efectos midiendo el tiempo de trombina (también llamado tiempo de antitrombina) o por un test global (tiempo de recalcificación, por ejemplo). La determinación del tiempo de tromboplastina (o tiempo de protrombina) no es apropiada para el control del tratamiento con heparina.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas fueron ordenadas según órganos/sistemas y frecuencia, usando La siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes ≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000).

Las reacciones adversas descritas son las siguientes:

Frecuencia	Órgano/ sistema	Reacción
Muy frecuentes	Alteraciones hematológicas y trastornos de la coagulación	Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuentes en pacientes con otros factores de riesgo
Frecuentes	Alteraciones hematológicas y trastornos de la coagulación	Trombocitopenia a veces trombogénica
	Alteraciones hepato-biliares	Aumento de transaminasas, generalmente transitorio
Poco frecuentes	Alteraciones cutáneas y subcutáneas	Reacciones de hipersensibilidad localizada o generalizada, incluyendo angioedema, eritema, rash, urticaria y prurito por ingestión de heparina
Raras	Alteraciones hematológicas y trastornos de la coagulación	Eosinofília, reversible con la suspensión del tratamiento
	Alteraciones cutáneas y subcutáneas	Necrosis cutánea, normalmente en el sitio de inyección debido a la administración de heparina. Estos fenómenos son precedidos por La aparición de púrpura, infiltrados, o nódulos eritematosos dolorosos, con o sin signos sistémicos. En este caso el tratamiento debe ser suspendido de inmediato

	Alteraciones de metabolismo y nutrición	Osteoporosis (después de varios meses de tratamiento con dosis elevadas)
Muy raras	Alteraciones hematológicas y trastornos de la coagulación	Hematoma espinal (cuando es administrada anestesia peridural o espinal y en punción espinal)
	Alteraciones cutáneas y subcutáneas	Alopecia
	Alteraciones de metabolismo y nutrición	Hipoaldosteronismo con **hipercalemia** y/o acidosis metabólica, particularmente en pacientes de riesgo (insuficientes renales o diabéticos)
	Alteraciones reproductivas	Priapismo

10. SOBREDOSIS

Las hemorragias son los primeros signos de sobredosis.
Otros síntomas son: hemorragias nasales, hematuria, gingivorragia, hematoma.
En caso de hemorragias graves causadas por una sobredosis, la administración de heparina debe ser interrumpida y la heparina debe ser neutralizada con protamina 1% (1,3 mg de protamina neutraliza 1 mg de heparina; 1 mg de protamina inactiva 100 U.I. de heparina). La dosis de antagonista (antídoto) debe ser administrada lentamente por vía intravenosa - 50 mg durante un período de 10 minutos. La dosis usual es de 1,0 mg a 1,5 mg para neutralizar cada 1,0 mg de heparina. Luego de la administración intravenosa de heparina la cantidad de protamina necesaria decrece rápidamente con el tiempo transcurrido luego de la inyección.
Treinta minutos después de la dosis de heparina son necesarios cerca de 0,5 mg de protamina para neutralizar cada 1,0 mg de heparina. La administración de protamina debe ser interrumpida con la normalización de tiempo de protrombina, para evitar un exceso de protamina.

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

Fabricado por:
Blau Farmacêutica S/A.
Rodovia Raposo Tavares km 30,5 nº 2833 - Prédio 200
CEP: 06705-030 - Cotia – SP
CNPJ : 58.430.828/0005-93 - Indústria Brasileira
Farm. Resp: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878

Representa en Uruguay:
Laboratorio Blaufarma Uruguay S.A
Luis Bonavita 1266 Oficina 105
11300 Montevideo Uruguay
Telefax: 26261717 sac@blaufarma.com.uy – Ley 15443 – Registro MSP N°: 44360
Dir. Téc.: Q.F. Silvia Etcherverry

SAC 26261616
e-mail: sac@blaufarma.com.uy