



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº

3353

BUENOS AIRES, 27 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-019291-13-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma P.L.RIVERO y CÍA. SOCIEDAD ANONIMA solicita autorización de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RIVEPARIN/ HEPARINA SODICA 5000 UI, Forma farmacéutica: INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 39949.

δ. Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones a los prospectos y rótulos aprobados.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 53 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra los informes técnicos de evaluación favorables del Departamento

49



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

3353

de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma P.L.RIVERO y CÍA SOCIEDAD ANONIMA los textos de los proyectos de prospectos que obran en los documentos denominados Proyectos de prospectos obrantes a fojas 15 a 22, 23 a 30 y 31 a 38 para la especialidad medicinal RIVEPARIN, anulando los anteriores y desglosando los de fojas 15 a 22.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39949, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-019291-13-2

DISPOSICIÓN N°

3353

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

RIVEPARIN

HEPARINA SÓDICA

Venta bajo receta

Inyectable.

Presentación y catalogo:

Viales de vidrio por 5 y 10 mL de Heparina sódica 5000 UI/mL.

273 Riveparin: 5 mL.

274 Riveparin: 10 mL.

Fórmula cuali y cuantitativa:

Cada mL de solución contiene:

Heparina sódica*	5000 UI
Cloruro de sodio	6 mg
Alcohol bencílico	9 mg
Agua destilada	c.s.

*Origen: mucosa intestinal bovina.

Acción terapéutica:

Anticoagulante.

Indicaciones:

Se indica Riveparin en la terapia anticoagulante de tratamiento, profilaxis y prevención de trombosis venosa y embolia pulmonar ; en la diagnosis y tratamiento de coagulación intravascular diseminada; para prevenir coagulación en cirugía cardíaca; como profilaxis y tratamiento en caso de embolia arterial periférica; como anticoagulante en transfusiones sanguíneas, circulación extracorpórea y procedimientos de diálisis .

Características farmacológicas

Acción farmacológica

La heparina inhibe las reacciones que llevan a la coagulación de la sangre y a la formación de coágulos de fibrina tanto *in vitro* como *in vivo* actuando a distintos niveles en el sistema de coagulación . Pequeñas cantidades de heparina combinadas con antitrombina III inactivan al factor Xa e inhiben la conversión de protrombina en trombina. Si se ha iniciado la trombosis, grandes cantidades de heparina inhiben la coagulación por inactivación de trombina evitando la conversión de fibrinógeno en fibrina.

Farmacocinética:

El pico de concentración en plasma se logra entre 2 y 4 horas luego de administración subcutánea, sin embargo existen variaciones individuales considerables. El logaritmo de la concentración de heparina en plasma versus tiempo es lineal para un amplio rango de dosis. La droga se biotransforma en hígado y en el sistema retículo-endotelial. La heparina no tiene actividad fibrinolítica , no es capaz de lisar coágulos existentes.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO - DIRECTORA TÉCNICA



3353

3353



Posología - Modo de administración

Riveparin debe administrarse por infusión intravenosa, preferentemente a través de una bomba de infusión; también puede administrarse por inyección intravenosa intermitente o inyección subcutánea profunda.

La dosis de heparina sódica debería ajustarse según los resultados de los tests de coagulación de cada paciente. Se considera que la dosis es adecuada cuando se logran valores de KPTT 1,5 a 2 veces mayores que el inicial o cuando el tiempo de coagulación de sangre entera se eleva 2,5 a 3 veces el valor basal.

Se sugieren los siguientes esquemas según la vía de administración:

-Infusión intravenosa continua: dosis inicial de 5000 UI administradas en bolo intravenoso, seguidas de 20000 a 40000 UI / 24 horas en 1000 mL de cloruro de sodio al 0,9% por infusión.

-Inyección intravenosa intermitente: dosis inicial de 10000 UI, sin diluir o diluidas en 50 a 100 mL de cloruro de sodio al 0,9%. Continuar cada 4 a 6 horas con 5000 a 10000 UI sin diluir o diluidas en 50 a 100 mL de cloruro de sodio al 0,9%.

-Inyección subcutánea profunda: dosis inicial de 5000 UI por vía intravenosa seguidas de 10000 a 20000 UI de la solución concentrada por vía subcutánea. Luego continuar administrando cada 8 horas 8000 a 10000 UI o cada 12 horas 15000 a 20000 UI. Elegir distintos sitios para cada inyección para prevenir la formación de hematoma masivo.

Uso en pediatría: se recomienda el siguiente esquema:

dosis inicial de 50 UI/kg por vía intravenosa y dosis de mantenimiento de 100 UI/kg por vía intravenosa cada 4 horas.

Cirugía cardíaca y de vasos sanguíneos: los pacientes de cirugía a corazón abierto deben recibir no menos de 150 UI por kg por infusión venosa. Frecuentemente se aplican 300 UI/kg en caso de operaciones que se estima no duran más de 60 minutos o 400 UI/kg si la duración estimada es mayor de 60 minutos.

Diálisis extracorpórea: se sugiere seguir cuidadosamente las instrucciones de los fabricantes de equipos.

Transfusión sanguínea: usualmente el agregado de 400 a 600 UI por 100 mL de sangre evita la coagulación.

Contraindicaciones

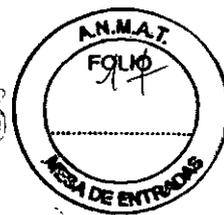
- Hipersensibilidad a la heparina o alguno de los componentes de la especialidad.
- Pacientes con hemorragia activa o con incremento del riesgo hemorrágico debido a alteraciones de la hemostasia, excepto las debidas a coagulación intravascular diseminada (CID) no inducida por heparina.
- Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (ver 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 cerebro vascular 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.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SÉGURA
CO. DIRECTORA TÉCNICA

Advertencias y precauciones especiales de empleo

3 3 5 3



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.

Se administrará con extremo cuidado cuando existe riesgo aumentado de hemorragia: endocarditis bacteriana, hemofilia, púrpura vascular.

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 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 Reacciones adversas). Estos efectos suelen aparecer entre 5º y el 21º día de tratamiento, aunque puedan 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.

F. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO-ORDINADORA TÉCNICA

3353



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 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 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.

Con frecuencia se ha encontrado aumento de resistencia a heparina en pacientes postquirúrgicos, en casos de infarto de miocardio, cáncer, tromboflebitis, trombosis, infecciones con tendencia a formar trombos, pacientes con deficiencia de antitrombina III. Se recomienda en estos casos un monitoreo cercano de los tests de coagulación. Puede ser autorizado el ajuste de la dosis de heparina basado en los niveles de anti Factor Xa.

Uso en pediatría y neonatología

No existen estudios adecuados y bien controlados acerca del uso de heparina en pacientes pediátricos. Las dosis pediátricas recomendadas están basadas en la experiencia clínica (ver Posología).

Examine cuidadosamente todos los envases que contienen el producto heparina para confirmar la selección de la potencia correcta antes de administrar la droga. Han ocurrido muertes en pacientes pediátricos, incluidos neonatos, como resultado de errores en la medicación en los que se han confundido envases de Heparina Sódica Inyectable con envases de Heparina para prevención de oclusión de catéter.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene Alcohol Bencílico. El Alcohol Bencílico utilizado como preservante ha sido asociado con efectos adversos serios y muerte en pacientes pediátricos. La cantidad mínima de Alcohol Bencílico que puede producir toxicidad no es conocida. Los bebés prematuros y aquellos con bajo peso al momento del nacimiento pueden ser más propensos a desarrollar toxicidad.

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

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO - DIRECTORA TECNICA



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.

No se han realizado estudios que permitan determinar si la droga causa daño fetal cuando se la administra a mujeres embarazadas.

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 período inmediato al parto, a causa de riesgo de hemorragia materna.

No se conocen efectos adversos asociados a la exposición del feto al alcohol bencílico a través de su administración a la mujer embarazada.

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 período de lactancia tratadas con heparina.

Se recomienda la administración de heparina libre del preservante alcohol bencílico cuando se requiere terapia con heparina durante la lactancia. El alcohol bencílico puede excretarse por la leche materna.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han reportado estudios a largo plazo realizados en animales.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilización de maquinaria

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

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 transaminasa (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.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

3353



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 (náuseas, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Sobredosificación

El principal síntoma de sobredosificación es el sangrado.

Si la condición clínica del paciente requiere revertir los efectos de la heparina el sulfato de protamina al 1% neutraliza la acción de la misma. Cada mg de sulfato de protamina neutraliza aproximadamente 100 UI de heparina. La dosis máxima de protamina es de 50 mg administrados en no menos de 10 minutos por vía intravenosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: 4962-6666/2247

-Hospital Posadas: 4658-7777

Forma de conservación:

Conservar en lugar fresco.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 39949

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO - DIRECTORA TECNICA

Laboratorios
P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG
Consultas, sugerencias
0800-222-7291
depcient@rivero.com.ar

3353



Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Industria Argentina

Fecha de última revisión:

B. L. RIVERO y CIA. S. A.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Victoria Rivero Segura".

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO - DIRECTORA TECNICA