



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 5369

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002196-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS DUNCAN S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud

107

73



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 5369

para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

5

8.5



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

5 3 6 9

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial HEPARINA DUNCAN y nombre/s genérico/s HEPARINA SÓDICA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS DUNCAN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorizanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a

U

9/7



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 5 3 6 9

comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002196-09-7

DISPOSICIÓN Nº: **5 3 6 9**

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N° **5 3 6 9**

Nombre comercial: HEPARINA DUNCAN

Nombre/s genérico/s: HEPARINA SÓDICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS DUNCAN S.A.: José Cubas 2673/75, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: HEPARINA DUNCAN .

Clasificación ATC: B01AB.

Indicación/es autorizada/s: La Heparina esta indicada en: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Para evitar los coágulos de sangre durante la circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca y arterial y en procedimientos de diálisis.

Tromboembolismo arterial cerebral.

07
5
R



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Concentración/es: 5.000 UI de HEPARINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HEPARINA SODICA 5.000 UI.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 9 MG, ALCOHOL BENCILICO 9,45 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BOVINO.

Vía/s de administración: SC/IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 6, 12, 50, y 100 frascos ampolla de 5 ml y 10 ml. Los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 6, 12, 50, y 100 frascos ampolla de 5 ml y 10 ml. Los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Mantener por debajo de 40 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: 5 3 6 9


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

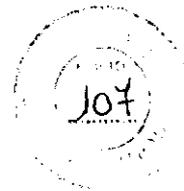
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

5 3 6 9

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5369



3.3.

PROYECTO DE PROSPECTO

**HEPARINA DUNCAN
HEPARINA SÓDICA
Inyectable**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml. Contiene:

HEPARINA SODICA	5000 UI
Alcohol bencílico	9.45 mg
Cloruro de Sodio	9.00 mg
Agua para inyectable c.s.p.	1.00 ml

Origen bovino

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticoagulante.

INDICACIONES:

La heparina está indicada en:

- Trombosis venosas profundas y tromboembolismo pulmonar.
- Tromboembolismo: La heparina está indicada antes y durante el intento de cardioversión o cirugía para evitar el tromboembolismo sistémico que se puede producir en pacientes con fibrilación auricular crónica, especialmente aquellos con estenosis mitral reumática, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de la aurícula izquierda o cardiomiopatía. La heparina también está indicada como tratamiento coadyuvante en el infarto agudo de miocardio para reducir el riesgo de complicaciones tromboembolíticas.
- Para evitar los coágulos de sangre durante la circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca y arterial y en procedimientos de diálisis.
- Tromboembolismo arterial.
- Profilaxis de la trombosis cerebral.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La heparina actúa indirectamente en múltiples lugares tanto en los sistemas de coagulación sanguínea intrínseco como extrínseco para potenciar la acción inhibidora de la antitrombina III (cofactor de la heparina) sobre varios factores de la coagulación, activados, que incluyen la trombina (factor IIa) y los factores Ixz, Xa, Xia y XIIa, mediante la formación de un complejo con la antitrombina III e induciendo un cambio conformacional en su molécula. La inhibición del factor Xa activado interfiere con la producción de trombina y de esta forma inhibe varias acciones de la trombina en la coagulación. La heparina también acelera la formación de un

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BRICCH
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 2000

5369



complejo antitrombina y evitando la conversión de fibrinógeno en fibrina, estas acciones evitan la extensión del trombo existente. Se requieren dosis mayores de heparina para inactivar la trombina que para inhibir su formación. La heparina también evita la formación de un coágulo de fibrina estable, inhibiendo la activación por la trombina del factor estabilizador de la fibrina. La heparina no tiene actividad fibrinolítica.

La dosis máxima de heparina prolonga el tiempo parcial de tromboplastina, el tiempo de trombina, el tiempo de coagulación de sangre completa y el tiempo de coagulación activada de sangre total (ACT).

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis máxima de heparina se administra mediante inyección subcutánea profunda (intragrasa), inyección intravenosa directa, infusión intravenosa. La heparina no se debe administrar mediante inyección intramuscular debido al aumento en la incidencia de hematoma, irritación y dolor en el lugar de la inyección. La heparina a dosis bajas generalmente se administra mediante inyección subcutánea profunda.

Las inyecciones subcutáneas profundas (intragrasas) deben aplicarse profundamente en el tejido graso por encima de la cresta iliaca o en el panículo adiposo abdominal y se debe ir rotando el sitio para evitar la formación de hematomas. No se debe intentar la aspiración de sangre y no se debe mover la aguja mientras se está inyectando la solución. Otras medidas recomendadas para reducir el riesgo de trauma tisular durante las inyecciones subcutáneas incluyendo el uso de agujas pequeñas, el uso de una solución de heparina concentrada para minimizar el volumen de la inyección y la inyección de la solución en una zona de grasa de 2 a 2.5 cm (1 a 2 pulgadas) que se sujeta y se separa de los tejidos más profundos. No se deben dar masajes en el lugar de la inyección antes o después de las inyecciones, sin embargo, se ha recomendado hacer presión sobre el lugar de la inyección durante los dos minutos que siguen a cada inyección.

Para la administración intravenosa, muchos clínicos prefieren la infusión intravenosa continua, ya que varios estudios han indicado que se puede lograr un grado de anticoagulación más constante con dosificaciones diarias totales bajas y que puede disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, otros clínicos prefieren la administración intravenosa pertinente. Se ha recomendado el uso de una aguja permanente con tapa de goma (cierre a la heparina) para la terapia intravenosa intermitente. El uso de una bomba de infusión continua o de una jeringuilla de bombeo mecánico se ha recomendado para la administración de la infusión intravenosa continua, para controlar la velocidad del flujo y el volumen de la infusión.

Cuando la heparina se administra usando un régimen de dosis máximas, la dosificación se debe individualizar y ajustar de acuerdo con los resultados de las pruebas de coagulación periódicas. La terapia con heparina a dosis máximas está contraindicada siempre que no se puedan realizar las pruebas de coagulación sanguínea a los intervalos requeridos. Sin embargo, el efecto de las dosis bajas de heparina generalmente no requiere monitorización si el paciente tiene normales los parámetros de coagulación en el pretratamiento. Durante el primer día de tratamiento, generalmente se realiza una prueba de coagulación antes de cada inyección (si se administra por una pauta de dosificación intermitente). Cuando el medicamento se administra mediante infusión intravenosa continua, la prueba generalmente se realiza de 1 ½ a 2 horas después del comienzo de la infusión y a partir de aquí cada 4 horas durante las etapas iniciales del tratamiento. Sin embargo, la frecuencia con que se realizan las pruebas se debe ajustar a las necesidades de cada

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
INSPECTORA ZENONCA
M.N. 2080

5369



paciente. Las pruebas de coagulación se deben realizar como mínimo una vez al día durante la duración del tratamiento; sin embargo, puede ser necesario un aumento de la monitorización en pacientes que son más sensibles a los efectos de la heparina, tales como los pacientes de edad avanzada o aquellos con hipertensión, disfunción renal o disfunción hepática.

Las pruebas estándar usadas para la medida del efecto general de la heparina sobre la coagulación incluyen el tiempo de coagulación de sangre completa Lee - White, el tiempo parcial de tromboplastina activada de sangre completa (WBAPTT), el tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) y el tiempo de coagulación activada (ACT). En algunos casos se pueden utilizar otras pruebas. Se ha descrito que el tiempo de coagulación de sangre completa Lee - White es menos reproducible que otras pruebas y ha sido ampliamente reemplazado por las pruebas de tiempo de tromboplastina parcial. Si el tiempo de coagulación de sangre completa Lee - White se usa para monitorizar la terapia, el tiempo de coagulación se debe elevar de 2 ½ a 3 veces el valor control en minutos. El valor generalmente aceptado para el APTT es de 1 ½ a 2 ½ veces el valor control en segundos. Sin embargo, se debe tener en cuenta el reactivo específico usado cuando se evalúan los resultados de la pruebas APTT, ya que los diversos reactivos usados en la prueba APTT varían ampliamente en su sensibilidad a la heparina. El valor generalmente aceptado en la prueba de ACT es de 2 a 3 veces el valor control en segundos. El ACT se ha recomendado por ser particularmente útil durante la circulación extracorpórea, ya que se puede realizar al lado de la cama; sin embargo, un estudio ha indicado que el ACT puede ser ineficaz para monitorizar la dosificación de la heparina y la neutralización de la protamina durante los procedimientos de bypass cardiopulmonares en los cuales se ha inducido hipotermia. La hipotermia también puede interferir con los resultados de otras pruebas de coagulación. Se recomienda emplear un único laboratorio para cada paciente, y que el laboratorio sepa que la prueba será usada en la monitorización de la terapia con heparina.

Debido a que la heparina procede de tejido animal, se recomienda que a los pacientes con historia de alergias o asma se les administre una dosis de prueba de 1000 UI antes de iniciar la terapia.

Los pacientes posquirúrgicos y aquellos con enfermedad tromboembólica activa (especialmente, embolismo pulmonar o infarto de miocardio), infecciones con tendencia a la trombosis, procesos malignos o fiebre pueden ser resistentes a los efectos de la heparina y pueden necesitar dosis mayores que otros pacientes. La resistencia a los efectos de la heparina también se produce en pacientes con deficiencia familiar a antitrombina III. Sin embargo, este tipo de resistencia no siempre se puede vencer mediante el aumento de la dosificación de heparina; para estos pacientes está indicado un anticoagulante derivado de la cumarina o de la indandiona. Además, la depleción local de antitrombina III, que da lugar a pérdida del efecto de la heparina, se puede producir cuando ésta se administra intraperitonealmente durante los procedimientos de diálisis peritoneal.

Si se presenta evidencia clínica de tromboembolismo en un paciente que recibe una profilaxis con heparina a dosis bajas, se deben administrar dosis máximas terapéuticas de un anticoagulante. Sin embargo, antes de administrar las dosis máximas terapéuticas con heparina, se debe excluir la posibilidad de que la trombosis sea debida a la forma severa de trombocitopenia inducida por heparina.

La heparina se puede administrar antes o después de la terapia trombolítica con estreptoquinasa o uroquinasa. Sin embargo, la heparina se debe interrumpir y el TT o el APTT del paciente deben ser menores que dos veces el valor control antes de iniciar la terapia trombolítica intravenosa.

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DE LA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8080

5 3 6 9



Además, después de ésta, el TT o el APTT del paciente deben volver a ser menores que dos veces el control antes de la administración de heparina.

Cuando la terapia anticoagulante se inicia con heparina y se continúa con derivados de la cumarina o de la indandiona, se recomienda administrar simultáneamente ambos medicamentos hasta que las determinaciones del tiempo de protombina indiquen una respuesta adecuada a los derivados de la cumarina o de la indandiona.

Se debe tener presente el hecho de que los cambios tempranos en el tiempo de protrombina puedan reflejar depleción inicial del factor VII más que actividad antitrombogénica máxima. Algunos clínicos recomiendan continuar con el tratamiento con heparina durante varios días después de que las determinaciones del tiempo de protombina hayan mostrado una reducción en la actividad para asegurar que se haya alcanzado la actividad antitrombogénica máxima.

En pacientes a los que se administra heparina no se recomienda la inyección intramuscular de otros medicamentos, puesto que se pueden producir hematomas y hemorragia en la zona adyacente. Generalmente, se usa una concentración de 400 a 600 UI de heparina por 100 ml de sangre; para evitar la coagulación de sangre usada para muestras de laboratorio generalmente se usa una concentración de 70 a 150 UI de heparina por 10 a 20 ml de sangre completa. Consulta la información suministrada por los fabricantes para indicaciones específicas. Para el uso de una solución de irrigación de heparina para mantener la permeabilidad del dispositivo permanente de punción en vena, consultar la información del fabricante.

Para el uso de heparina para evitar la coagulación durante los procedimientos de diálisis extracorpóreas, consultar las instrucciones de manejo del fabricante del equipo.

Dosis usual para adultos: Régimen de dosis máximas (terapéutico):

Subcutánea profunda (intragrasa), inicialmente de 10.000 a 20.000 U.I.; después, de 8.000 a 10.000 UI cada ocho horas, o de 15.000 a 20.000 UI cada doce horas, o según lo determinado por los resultados de la prueba de coagulación. Esta pauta de dosificación generalmente está precedida por una dosis de carga de 5.000 UI administradas mediante inyección intravenosa.

Intravenosa, inicialmente, 10.000 UI; después, de 5.000 a 10.000 UI, cada cuatro a seis horas o 100 UI por Kg de peso corporal cada cuatro horas, o según lo determinado por los resultados de la prueba de coagulación. La dosis se puede administrar sin diluir o diluida con 50 a 100 ml de cloruro sódico al 0.9 % inyectable.

Infusión intravenosa, de 20.000 a 40.000 UI en 1000 ml de cloruro de sódico al 0.9 % inyectable administradas durante un período de veinticuatro horas. Esta pauta de dosificación generalmente está precedida por una dosis de carga de 35 a 70 UI por Kg de peso corporal o de 5.000 UI administradas mediante inyección intravenosa. La infusión a menudo se administra a una velocidad de 1.000 UI por hora; sin embargo, la dosificación se debe ajustar según lo determinado por los resultados de la prueba de la coagulación.

Nota: Las recomendaciones para las indicaciones específicas incluyendo: Cirugía cardíaca, y de vasos sanguíneos: Intravenosa, inicialmente no menos de 150 UI por Kg de peso corporal. Las dosis 300 UI por kg de peso corporal se usan a menudo para procedimientos que se espera que duren menos de 60 minutos y las dosis de 400 UI por kg de peso corporal a menudo se usan para procedimientos que se espera que duren más de 60 minutos. Se recomienda que las siguientes dosis se basen en los resultados de la prueba de coagulación.

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8080

5369



Coagulación intravascular diseminada: Intravenosa, de 50 a 100 UI por Kg de peso corporal cada cuatro horas, administradas mediante infusión continua o como inyección única. La medicación se debe interrumpir si no se produce mejoría en 4 a 8 horas.

Régimen a dosis bajas (profiláctico).

Subcutánea profunda (intragrasa), 5000 Unidades UI dos horas antes de la cirugía y cada 8 a 12 horas en adelante durante siete días o hasta que el paciente esté completamente ambulatorio, lo que sea más largo.

Dosis pediátricas usuales: Intravenosa, inicialmente, 50 UI por kg de peso corporal, después de 50 a 100 Unidades UI por kg de peso corporal cada cuatro horas, o como se determine mediante los resultados de la prueba de coagulación.

Infusión intravenosa, inicialmente, 50 UI por kg de peso corporal como dosis de carga; después de 100 UI por kg de peso corporal añadidos y absorbidos cada cuatro horas o 20.000 Unidades UI por metro cuadrado de superficie corporal cada veinticuatro horas o según lo determinado por los resultados de la prueba de coagulación.

Nota: Las recomendaciones para las indicaciones específicas incluyen:

Coagulación intramuscular diseminada: Intravenosa, de 25 a 50 UI por Kg de peso corporal cada cuatro horas, administradas mediante infusión continua o como inyección única. La medicación se debe interrumpir si no se produce mejoría en 4 a 8 horas.

Cirugía cardíaca y de vasos sanguíneos: Intravenosa, inicialmente no menos de 150 UI por kg de peso corporal. Las dosis de 300 UI a menudo se usan para procedimientos que se espera que duren menos de 60 minutos. Se recomienda que las siguientes dosis se basen en los resultados de la prueba de coagulación.

CONTRAINDICACIONES

Esta medicación no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos (se indican las razones en los casos convenientes)

Amenaza de aborto.

Aneurisma, cerebral o disecante de aorta, excepto en asociación con la cirugía correctiva.

Hemorragia cerebrovascular, confirmada o sospechada. (Aumenta el riesgo de hemorragia incontrolable)

Hemorragia activa incontrolable, excepto en la coagulación intravascular diseminada.

Hipertensión severa no controlada. (Aumenta el riesgo de hemorragia cerebral).

La relación riesgo – beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas (se indican las razones en los casos convenientes).

Alergia o asma (aumenta el riesgo de reacciones alérgicas debido a que la heparina se deriva de tejidos animales).

Cualquier proceso médico u odontológico o estado en el que el riesgo de sangrado o hemorragia está presente, tales como:

Anestesia, bloqueo regional o lumbar.

Discrasias sanguíneas hemorrágicas, especialmente trombocitopenia o hemofilia; u otras tendencias hemorrágicas.

Parto reciente.

Diabetes severa.

Endocarditis bacteriana subaguda.

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DÉRIA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 3080

5 3 6 9



Historia de úlcera gastrointestinal.
Uso de Dispositivo intrauterino anticonceptivo.
Neurocirugía reciente o prevista.
Cirugía oftálmica, reciente o prevista.
Pericarditis o derrame pericárdico.
Radioterapia reciente.
Disfunción renal severa.
Punción lumbar.
Cirugía mayor o heridas que originen grandes superficies abiertas.
Trauma severo, especialmente en el sistema nervioso central (SNC).
Tuberculosis activa.
Ulceración u otras lesiones del tracto gastrointestinal.
Vasculitis severa.
Disfunción hepática leve a moderada.
Disfunción hepática severa.
Hipertensión de leve a moderada. (Aumenta el riesgo cerebral)
También se recomienda su uso con precaución en las mujeres lactantes, que pueden desarrollar osteoporosis severa después de solo 2 a 4 semanas de terapia con heparina y en los pacientes geriátricos, en los que puede aumentar el riesgo de hemorragia inducida por heparina.

PRECAUCIONES

Sensibilidad cruzada y / o problemas asociados.

Los pacientes con historia de alergia, especialmente aquellos que son alérgicos al cerdo, vacuno u otras proteínas animales, también pueden ser alérgicos a esta medicación (dependiendo del origen de la heparina).

REPRODUCCIÓN / EMBARAZO

La heparina no atraviesa la placenta y es el anticoagulante de elección par su uso en el embarazo, ya que no afecta a los mecanismos de coagulación sanguínea del feto.

Aunque no se ha descrito que la heparina produzca defecto de nacimiento, se ha informado que su uso durante el embarazo aumenta el riesgo de parto con feto muerto o prematuro. Sin embargo, más que la heparina en si misma, es el estado subyacente el que puede ser el responsable. Además, la incidencia descrita (del 13 a 22%) de estas complicaciones es menor que la descrita con anticoagulantes derivados de la cumarina (31%). También se recomienda tener precaución cuando la heparina se usa durante el último trimestre del embarazo o durante el período de postparto debido a un aumento del riesgo de hemorragia materna.

LACTANCIA

La heparina no se excreta en la leche materna. Sin embargo, se ha descrito que en raras ocasiones la administración a mujeres lactantes ha producido un desarrollo rápido (en 2 a 4 semanas) de osteoporosis severa y colapso vertebral.

PEDIATRÍA

En los estudios realizados hasta la fecha no se han descrito problemas relacionados con la edad.

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
INGENIERA DE TÉCNICA
FARMACÉUTICA



GERIATRÍA

Los pacientes de 60 años en adelante, especialmente las mujeres pueden ser más propensos a las hemorragias durante el tratamiento con heparina.

ODONTOLOGÍA

La hemorragia del tejido gingival puede ser un signo de sobredosis de heparina. El tratamiento con heparina aumenta el riesgo de hemorragia localizada durante y después de las intervenciones quirúrgicas orales.

Antes de la cirugía oral puede ser aconsejable consultar con el médico prescriptor para determinar si es factible una reducción de la dosificación o la retirada temporal de la terapia con heparina.

También se pueden emplear medidas locales para reducir la hemorragia en el momento de la cirugía.

INATERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y / O PROBLEMAS ASOCIADOS

Las siguientes interacciones con medicamentos y / o problemas asociados se han seleccionado en función de su posible importancia clínica. Se indican entre paréntesis los posibles mecanismos en los casos pertinentes:

Sangre (ACD) con dextrosa y citrato: sangre recogida en heparina y transformada después en sangre ACD; el uso de sangre ACD en pacientes tratados con heparina puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Corticosteroides, glucoesteroides.

Corticosteroides, especialmente en uso terapéutico crónico.

Ácido etacrínico.

Salicilatos, no acetilados.

(El potencial de ulceración gastrointestinal o de hemorragia durante la terapia con estos medicamentos puede producir aumento del riesgo de hemorragia en pacientes a los que se administra una terapia anticoagulante)

Grandes dosis (antirreumáticas) de salicilatos pueden producir hipoprotrombinemia, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben terapia anticoagulante.

Anticoagulantes, derivados de la cumarina o de la indandiona. (Aunque estos medicamentos se suelen utilizar simultáneamente con heparina, se debe considerar el hecho de que el uso simultáneo pueda dar lugar a una deficiencia severa de los factores procoagulantes dependientes de la vitamina K, dando lugar a un aumento del riesgo de hemorragia).

La heparina puede prolongar el tiempo de protombina empleado para ajustar la dosificación de estos medicamentos.

Antihistamínicos

Glucósidos digitálicos

Nicotina

Tetraciclina

(Estos medicamentos pueden contrarrestar parcialmente el efecto anticoagulante de la heparina; puede ser necesario ajustar la dosificación de la heparina durante y después del uso simultáneo.

Analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Ácido acetilsalicílico.

Sulfinpirazona

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
 REBECA BECICH
 FARMACIA TÉCNICA
 1111 1111

5369



(La inhibición de la función plaquetaria por estos fármacos puede dar lugar a hemorragia, debido a que altera el mecanismo hemostático, del cual dependen, para evitar la hemorragia, los paciente tratados con heparina; además, la hipoprotrombinemia inducida por grandes dosis de ácido acetilsalicílico y la potencial aparición de hemorragia o ulceración gastrointestinal durante la terapia con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes sometidos a tratamiento con heparina).

Azlocilina

Carbenicilina, parenteral.

Dextran.

Dipiridamol

Valproato semisódico

Mezlocilina

Ticarcilina

Ácido valproico.

(La inhibición de la función plaquetaria por estos medicamentos puede dar lugar a hemorragia debido a que alteran el mecanismo hemostáticos del cual dependen, para evitar la hemorragia, los pacientes tratados con heparina).

Cefamandol

Cefoperazona

Latamoxel

Plicamicina

(Estos medicamentos pueden producir hipoprotrombinemia, así como inhibición de la función plaquetaria, y el latamoxef puede producir lesión plaquetaria irreversible; el uso simultáneo con heparina puede aumentar el riesgo de homorragia y no se recomienda).

Clorquina, Hidroxicloroquina.

(Estos medicamentos pueden producir trombocitopenia, que puede aumentar el riesgo de hemorragia debido a que los pacientes tratados con heparina dependen de la agregación plaquetaria para evitar la hemorragia).

Tiamazol, Propitiouracilo.

(Estos medicamentos pueden producir hipoprotrombinemia, que puede potenciar el efecto anticoagulante de la heparina y aumentar el riesgo de hemorragia).

Probenecid (el probenecid puede aumentar y prolongar el efecto anticoagulante de la heparina).

Estroptoquinada, Urquinasa.

(El uso simultáneo con anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia y generalmente no se recomienda, sin embargo, algunos estudios indican que la heparina puede administrarse simultáneamente con dosis bajas de medicamentos trombolíticos administrados por vía intracoronaria; además, la heparina puede administrarse antes o después de la terapia trombolítica con ambos medicamentos).

INTERFERENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO

Con los resultados de las pruebas de diagnóstico

Prueba de captación de fibrinógeno I125.

Prueba del tiempo de protombina (puede prolongarse).

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DE LA REGIÓN
PERUANA TÉCNICA
1990

5369



Determinaciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT (SGPT)) y de asparatato aminotransferasa (AST (SGOT)) (pueden aumentar las concentraciones de estas enzimas).
Prueba de la sulfobromoftaleína (BSP) (pueden producirse aumentos falsamente positivos).
Pruebas de la función tiroidea (Se pueden producir aumentos de las concentraciones de tiroxina sérica).

Con los valores fisiológicos

Concentración plasmática de ácidos grasos libres (puede aumentar).
Concentración plasmática de triglicéridos (puede disminuir).
Concentración sérica de colesterol (puede disminuir con dosis de 15.000 a 20.000 UI de heparina).

REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes efectos secundarios / adversos se han seleccionado en función de su posible importancia clínica (se especifican entre paréntesis las posibles causas cuando resulte conveniente).

Requieren atención médica:

Incidencia menos frecuente o rara: dolor de pecho, escalofríos o fiebre. Rinorrea (rinitis alérgica) o sensación de falta de aires, respiración dificultosa, sibilancias y opresión en el pecho. Rash cutáneo, prurito o urticaria) Reacción alérgica).

NOTA: Se han descrito reacciones anafilácticas, que incluyen el shock anafiláctico, ercción frecuente o persistente. Entumecimiento u hormigueo en manos o pies (neuropatía). Dolor y coloración azul de la piel de brazos y piernas (reacciones de hipersensibilidad vasoespástica).

NOTA: Las reacciones de hipersensibilidad vasoespástica pueden afectar inicialmente a una o más extremidades y se pueden producir en los 6^a 10 días que siguen a la iniciación de la terapia. Si la terapia con heparina se continúa, la reacción puede progresar a vasoespasmo generalizado con cianosis, taquipnea y dolor de cabeza. El sulfato de protamina no revertirá esta reacción vasoespástica. El prurito y escozor, especialmente en la planta de pie, se pueden relacionar con una reacción vasoespástica similar.

Signos temprano de sobredosis.

Encías que sangran cuando se cepillan los dientes.

Fuerte hemorragia o supuración de cortes o heridas.

Hematomas o zonas purpúrea en la piel inexplicable.

Hemorragia menstrual inusualmente fuerte o inesperada.

NOTA: La hemorragia o los hematomas inexplicables también pueden indicar trombocitopenia.

Signos de hemorragia interna: incidencia del 5 al 15%. Dolor e hinchazón abdominal. Dolor o molestias de espalda. Sangre en orina. Heces alquitranadas negras o sanguinolentas.

Estreñimiento (ileo paralítico, obstrucción intestinal producida por la hemorragia)

Hemoptisis, mareos, dolor de cabeza, severos o continuos.

Vómitos de sangre o material semejante a los posos del café.

Se producen durante la terapia a largo plazo (6 meses o más) y requieren atención médica.

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. BOAO



Dolor de espalda o costillas. Descenso de la talla (osteoporosis). Pérdida de pelo no habitual. Se producen en el lugar de la administración y requieren atención médica (menos frecuente con las inyecciones subcutáneas profundas).

Acumulación de sangre bajo la piel, ampolla sanguínea (hematoma).

Urticaria o irritación. Exfoliación o escaras de la piel (necrosis).

NOTA: También se han descrito varios casos de necrosis en tejidos, asociados probablemente con hemorragias cutáneas, después de la administración intravenosa de heparina. Además, en raras ocasiones se puede producir una reacción de tipo histamínico en el lugar de la inyección después de la administración subcutánea.

SOBREDOSIS

El tratamiento recomendado para la sobredosis de heparina consiste en lo siguiente:

Para los efectos leves de la sobredosis de heparina puede ser suficiente suspender la terapia con heparina.

Para la sobredosis más severa se requiere la administración de protamina, antagonista de la heparina. Un miligramo de sulfato de protamina neutralizará aproximadamente 90 Unidades UI de heparina de origen de pulmón vacuno o 115 UI de heparina de origen mucosa intestinal de porcino. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas de heparina disminuyen rápidamente después de la administración intravenosa, 30 minutos después de la administración IV de heparina, la mitad, como mucho, de sulfato de protamina puede ser suficiente para neutralizar el resto de la heparina. En la mayoría de los casos, se recomienda administrar el sulfato de protamina por vía intravenosa lenta (durante un período de uno a tres minutos), y en dosis que no excedan de 50 mg en un período de diez minutos. Se recomienda de forma imperiosa realizar las pruebas de coagulación sanguínea para determinar la dosificación óptima de protamina, especialmente cuando se neutralizan grandes dosis de heparina administración durante la cirugía cardíaca o arterial.

Debido a que la absorción de heparina se puede prolongar después de la administración subcutánea, se ha recomendado que la protamina (cuando se usa para neutralizar heparina administrada por esta vía) se administre como una dosis inicial de carga de 25 a 50 mg seguida por una infusión intravenosa continua (durante un período de 8 a 16 horas) del resto de la dosis calculada. Se recomienda que las pruebas de coagulación sanguínea y / o la valoración directa de una muestra de la sangre del paciente con protamina se usan como guía para la dosificación de protamina.

Cuando la protamina se usa para neutralizar grandes dosis de heparina, como las usadas durante la cirugía de bypass cardiopulmonar, se puede producir un rebote de la actividad de heparina que da lugar a hemorragia a pesar de la neutralización inicial completa de la heparina. Es necesario realizar una monitorización prolongada del paciente, se debe administrar protamina adicional según lo determinado por los resultados de la prueba de coagulación. También se recomienda no administrar más de 100 mg de sulfato de protamina durante un período de tiempo corto (2 horas) a menos que las valoraciones exactas u otras pruebas indiquen que se requieren grandes dosis.

Para hemorragias severas, también se puede requerir una transfusión de sangre completa o plasma. Esta puede diluir, pero no neutralizar, los efectos de la heparina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
116

5369



Centro de referencia Toxicológica
Centro de intoxicaciones
Atención especializada para niños :
Teléfonos en Capital Federal :
Marque (011) si reside en el interior del país
4962-2247 ó 4962-6666
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal
Atención especializada para adultos :
Marque (011) si reside en el interior del país
4801-5555 Hospital Fernández
Cerviño 3356 Capital Federal

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1,6,12 50 y 100 frascos ampolla de 5 ml y 10 ml . Los dos últimos para Uso Hospitalario.

CONSERVACIÓN:

Mantener por debajo de 40° C, preferentemente entre 15° y 30° C. En su envase original

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Laboratorios Duncan S.A.
Llavallol 4141 (1419) Ciudad de Buenos Aires.
Elaborado en: Planta José Cubas 2677
Director Técnico: Delia Becich - Farmacéutica

Fecha de Última revisión: ... / ...

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 2080

5 3 6 9



PROYECTOS DE RÓTULOS Y ETIQUETAS

3.1.

PROYECTO DE ROTULO Y ETIQUETA para frasco ampollas de 5 ml

Industria Argentina

Venta bajo receta

HEPARINA DUNCAN
HEPARINA SODICA
5000 UI/ ml
Inyectable SC/IV

Contenido : 1 frasco-ampolla
Fórmula:

Origen bovino

Cada frasco-ampolla de 5 ml contiene:
HEPARINA SODICA..... 25000,00 UI
Alcohol bencilico 47,25 mg
Cloruro de sódio..... 45,00 mg
Água para inyectables 5,00 ml

Conservación: a temperatura no mayor de 40 °C preferentemente entre 15° Y 30° C. En su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de Vencimiento:

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Laboratorios Duncan S.A.
Llavallol 4141 (1419) Ciudad de Buenos Aires.
Elaborado en: Planta José Cubas 2677
Director Técnico: Delia Becich – Farmacéutica

NOTA: Este mismo rótulo se utilizará para los envases que contengan 6 y 12 frascos ampolla para la venta al público y 50 y 100 frascos ampolla para la venta hospitalaria

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
MAY 2020

5369



3.2.

PROYECTO DE ROTULO Y ETIQUETA para frasco ampollas de 10 ml

Industria Argentina

Venta bajo receta

HEPARINA DUNCAN
HEPARINA SODICA
5000 UI/ ml
Inyectable SC/ IV

Contenido : 1 frasco-ampolla

Origen bovino

Fórmula:

Cada frasco-ampolla de 10 ml contiene:

HEPARINA SODICA	50000,00 UI
Alcohol bencílico	94,5 mg
Cloruro de sodio	90,00 mg
Água para inyectables	10,00 ml

Conservación: A temperatura no mayor de 40 °C, preferentemente entre 15° Cy 30 °C. En su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de Vencimiento:

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Laboratorios Duncan S.A.
Llavallol 4141 (1419) Ciudad de Buenos Aires.
Elaborado en: Planta José Cubas 2677
Director Técnico: Delia Becich - Farmacéutica

NOTA: Este mismo rótulo se utilizará para los envases que contengan 6 y 12 frascos ampolla para la venta al público y 50 y 100 frascos ampolla para la venta hospitalaria

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
DELIA BECICH
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8020



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002196-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~5369~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS DUNCAN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: HEPARINA DUNCAN

Nombre/s genérico/s: HEPARINA SÓDICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS DUNCAN S.A.: José Cubas 2673/75, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: HEPARINA DUNCAN .

Clasificación ATC: B01AB.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

Indicación/es autorizada/s: La Heparina esta indicada en: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Para evitar los coágulos de sangre durante la circulación extracorpórea en la cirugía cardiaca y arterial y en procedimientos de diálisis. Tromboembolismo arterial cerebral.

Concentración/es: 5.000 UI de HEPARINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HEPARINA SODICA 5.000 UI.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 9 MG, ALCOHOL BENCILICO 9,45 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BOVINO.

Vía/s de administración: SC/IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 6, 12, 50, y 100 frascos ampolla de 5 ml y 10 ml. Los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 6, 12, 50, y 100 frascos ampolla de 5 ml y 10 ml. Los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: Mantener por debajo de 40 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS DUNCAN S.A. el Certificado N° **55788**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **16 SEP 2010** de _____, siendo
su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5369**

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.