



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

6815

BUENOS AIRES, 25 SEP 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003622-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto CALCIPARINE / HEPARINA CÁLCICA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, HEPARINA CÁLCICA 12.500 UI/0,5 ml, autorizado por el Certificado N° 35.189.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 105 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

*PLH*



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

DISPOSICIÓN N° 6815

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 57, 73 y 89, prospectos de fojas 65 a 71, 81 a 87 y 97 a 103, e información para el paciente de fojas 59 a 63, 75 a 79 y 91 a 95, desglosando de fojas 57, 65 a 71 y 59 a 63, para la Especialidad Medicinal denominada CALCIPARINE / HEPARINA CÁLCICA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, HEPARINA CÁLCICA 12.500 UI/0,5 ml, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.189 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003622-14-8

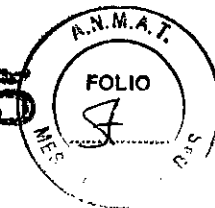
DISPOSICIÓN N° 6815

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



SANOFI

6815



**Proyecto de texto para RÓTULO (estuche)**

**CALCIPARINE® 0,5 ml**  
**HEPARINA CALCICA**  
Solución Inyectable – VÍA SUBCUTANEA

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FRANCESA

**Contenido**

2 ampollas con 0,5 ml y 2 jeringas descartables estériles

**Composición**

**Calciparine® 0,5 ml**

Cada ampolla contiene:

Heparina Cálctica 12.500 UI

Excipientes: ácido clorhídrico concentrado o hidróxido de sodio c.s.p. pH= 5,0 a 7,5. Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml

Consérvese a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C).

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Lote:

Vto:

**SECTOR TROQUELADO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 35.189

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, 1, rue de la Vierge - Ambarès & Lagrave 33565 Carbon Blanc Cedex - Francia.

Acondicionado en: Av. Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires

Tel: 011 - 4732 5000

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Canicón  
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica

## PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

**CALCIPARINE® 0,5 ml**  
**HEPARINA CALCICA**  
**Solución Inyectable – VÍA SUBCUTANEA**

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA FRANCESA**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre Calciparine® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

**CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO**

### Contenido del prospecto

1. Qué es Calciparine® y para qué se utiliza
2. Antes de usar Calciparine®
3. Cómo debo usar Calciparine®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener Calciparine®
6. Información adicional

#### 1. ¿Qué es Calciparine® y para qué se utiliza?

Calciparine® es un medicamento anticoagulante (disuelve la sangre), indicado para la prevención y tratamiento de enfermedades provocadas por coágulos sanguíneos (trombosis) o por su dispersión a distancia (embolias). Se usa en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa (formación de coágulo sanguíneo en una vena).

A bajas dosis, para la prevención de la trombosis venosa profunda luego de una cirugía del embolismo pulmonar (bloqueo súbito de una arteria pulmonar) en pacientes que serán sometidos a cirugía mayor abdominal o torácica o aquellos pacientes que por otros motivos tengan riesgo aumentado de desarrollar coágulos sanguíneos.

Fibrilación auricular con riesgo de dispersar coágulos. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la coagulación crónicas y agudas

Prevención de la formación de coágulos en cirugía cardíaca o arterial.

Prevención y tratamiento del embolismo a una arteria del cuerpo.

Como anticoagulante en las transfusiones de sangre, circuitos de circulación extracorpórea, diálisis, y muestras de sangre que serán procesadas en el laboratorio.

#### 2. Antes de usar Calciparine®

**No use Calciparine® en los siguientes casos:**

- Alergia a la heparina o a alguno de sus componentes.
- Antecedentes de bajo recuento de plaquetas provocada por cualquier clase de heparina, o con polisulfato de pentosano.
- Signos de sangrado o tendencias al sangrado en relación con desórdenes de la coagulación, a excepción de la coagulación intravascular diseminada no relacionada con heparina.
- Lesión de un órgano con probabilidad de sangrado, como úlcera digestiva.
- Endocarditis infecciosa aguda, (excepto aquellas que ocurren sobre prótesis mecánicas).
- Inmediatamente después de cirugía de cerebro o médula espinal.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico (ataque cerebral con sangrado)
- Ticlopidina, salicilatos, AINEs (Ver "Uso de otros medicamentos" en esta sección)

**Tenga especial cuidado con Calciparine®**

Se han informado algunos casos de bajo recuento de plaquetas, incluyendo casos fatales; pueden estar asociados (o no) con trombosis arterial o venosa, y se debe interrumpir el tratamiento; Esos efectos probablemente son de naturaleza alérgica y en caso de un primer tratamiento se presentan principalmente entre el quinto y el vigésimo primer día de terapia.

Cuando ocurre bajo recuento de plaquetas con heparina estándar como calciparine, y es necesario continuar el tratamiento con heparinas, debería considerarse la sustitución con una heparina de bajo peso molecular con monitoreo diario de plaquetas ya que ha sido descrita la persistencia del bajo recuento de plaquetas luego de la sustitución. En este caso se debe considerar discontinuar el tratamiento con heparinas lo más pronto posible.

Monitoreo: su médico le indicará realizar un análisis de sangre con recuento de plaquetas periódicamente, usualmente antes del inicio del tratamiento y durante el mismo. Es necesario evitar, al máximo posible, punciones o procedimientos invasivos con la excepción de inyecciones intravenosas y subcutáneas estrictamente necesarias.

Ante posibles traumatismos existe riesgo de sangrado.

Debe usarse con precaución en casos de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipertensión arterial, historia de úlcera digestiva o cualquier otra lesión de un órgano con probabilidad de sangrado, enfermedades de las arterias o venas o de la corioretina del ojo.

Awise a su médico para precaución en caso de:

- Hipertensión arterial severa
- Aumento del potasio en sangre si ud es diabético, padece insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica o si está recibiendo otros medicamentos, aún sin receta, situación en la cual su médico le indicará un control del nivel de potasio en sangre.
- El riesgo de hematoma alrededor de la médula espinal puede incrementarse con la colocación de catéteres peridurales o por el uso concomitante de drogas que puedan afectar la coagulación como AINES, inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural traumática o repetida o punción espinal.

Por lo tanto, informe a su médico antes de realizar cualquier procedimiento que requiera la administración de anestesia. En el caso de someterse a algún tipo de punción en la columna lumbar, o recibir anestesia en la columna ( anestesia espinal o epidural), debe ser adecuadamente monitoreado.

**Uso de otros medicamentos**

Asociaciones desaconsejadas:

- Aspirina / Ácido acetilsalicílico (por extrapolación: otros salicilatos) por vía oral y los llamados antiinflamatorios no esteroideos Aumento del riesgo de sangrado En el caso de presentar dolor y / o fiebre consulte a su médico otras alternativas en su lugar

- Ticlopidina: Aumento del riesgo de sangrado (inhibición de la función de las plaquetas por la ticlopidina).

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

- Anticoagulantes orales: Potenciación de la acción anticoagulante. Al reemplazar la heparina por los anticoagulantes orales su médico le realizará más controles.

- Corticoides (gluco-), vía oral: aumento del riesgo de sangrado propio de la corticoterapia (mucosa digestiva, fragilidad vascular), a dosis altas o en tratamiento prolongado superior a 10 días. La asociación con heparina debe ser justificada; reforzar la vigilancia.

- Dextrán 40 (vía parenteral) y corticoesteroides sistémicos (gluco-):

Aumento del riesgo de sangrado (inhibición de la función plaquetaria por el dextrán 40).

Si su médico le indicase el cambio de heparina a un medicamento anticoagulante por via oral, le indicará controles estrictos.

**Embarazo y lactancia**

*Embarazo*

La heparina no cruza la barrera placentaria; no se han recibido informes de malformaciones o fetotoxicidad en seres humanos. Sin embargo, se debe tener particular precaución debido a los riesgos de sangrado uteroplacentarios, en particular en el momento del parto. Si se prevé una anestesia peridural conviene, en la medida de lo posible, suspender el tratamiento con heparina.

*Lactancia*

La heparina no se excreta en la leche materna, y por lo tanto no se desaconseja el

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V5\_PIP\_CALCIPARINE\_sav903-Jun14-Aprobado por Disp. N°.....

amamantamiento.

### 3. ¿Cómo debo utilizar Calciparine®?

Utilice siempre Calciparine® como su médico le ha indicado.

Debe consultar a su médico si no está seguro.

*Tratamiento curativo:*

Accidentes tromboembólicos en curso o inminentes.

- Primer día:

Inyección inicial: dosis de prueba estándar (0,1 ml ó sea 2500 UI por cada 10 kg de peso corporal): la prueba de coagulación (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado:

KPTT) se debe realizar entre 5 a 7 horas más tarde para verificar si la dosis de prueba está bien regulada. EL KPTT debe variar entre 1,5 a 3 veces con respecto al control, de acuerdo a la sensibilidad de la cefalina que se utiliza.

Segunda inyección: 12 horas después de la inyección inicial: la dosis de prueba, modificada o no, de acuerdo al test.

- Días siguientes:

Una inyección subcutánea cada 12 horas, usando la misma dosis que para la segunda inyección del primer día. Se debe realizar una nueva prueba 5 a 7 horas después de la inyección, cada 3 ó 4 días hasta poner en evidencia un aumento significativo de la anticoagulación. Una vez ajustada la dosis, el tratamiento continuará de acuerdo al estado clínico del paciente.

En niños se deben utilizar dosis de 0,2 a 0,3 ml.

*Prevención:*

*Prevención en un contexto clínico:*

La dosis de la primera inyección se calcula sobre la base de 1250 UI por cada 10 kg de peso corporal. Las pruebas de coagulación (KPTT) realizadas 5 a 7 horas después de esta inyección permitirán adaptar las dosis subsiguientes con relación al nivel deseado de anticoagulación.

En ciertas circunstancias el tratamiento preventivo se puede administrar de acuerdo a un protocolo de dosis estandarizado: de 5000 UI (0,2 ml) 2 ó 3 veces por día a 7500 UI (0,3 ml) dos veces por día, lo que dependerá del peso del paciente y del riesgo tromboembólico.

Las pruebas de laboratorio no son esenciales, pero pueden ser útiles para detectar pacientes que tienen una anticoagulación pronunciada pese a estas bajas dosis.

La duración del tratamiento se adapta a cada caso individual. Por ejemplo, en la prevención a largo plazo de la trombosis, se puede continuar el tratamiento por períodos muy prolongados.

*Prevención en contexto de cirugía:*

Se puede proponer un protocolo terapéutico estandarizado para pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal, urológica o ginecológica: 5000 UI (0,2 ml) de Calciparine® subcutánea 2 horas antes de la operación, luego 5000 UI (0,2 ml) cada 12 horas como mínimo durante 10 días después de la operación.

Los análisis de laboratorio no son esenciales, pero pueden ser útiles para detectar pacientes con una pronunciada anticoagulación pese a estas dosis bajas.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolia el ritmo de 2 inyecciones por día se puede aumentar a 3 inyecciones por día y posiblemente se pueda adaptar la dosis de acuerdo a los resultados de los análisis de laboratorio.

En ciertos casos la dosis por inyección ha sido aumentada a 7500 UI (0,3 ml) por ciertos usuarios.

En cirugía osteoarticular, traumatológica y obstétrica compleja la prevención se debe realizar de acuerdo a protocolos personalizados (3 inyecciones por día en dosis levemente anticoagulantes).

### MODO DE ADMINISTRACIÓN

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA ESTRICTA: NO INYECTAR POR VÍA INTRAMUSCULAR. NO MEZCLAR CON OTRAS PREPARACIONES.

*Técnica de la inyección:*

La inyección utilizando la jeringa contenida en el envase, debe practicarse en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral y posterolateral, alternando entre el lado derecho y el izquierdo.

La aguja debe ser introducida perpendicularmente y no tangencialmente, en el espesor de un pliegue cutáneo realizado entre los dedos pulgar e índice del operador.

Este pliegue debe ser mantenido durante todo el tiempo que dure la inyección, soltándolo sólo

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V5\_PIP\_CALCIPARINE\_sav003\_Jun14-Aprobado por Disp. N°.....

después de retirar la aguja.

No practicar la inyección si la introducción de la aguja provoca un dolor intenso, lo que traduciría que ha alcanzado un vaso sanguíneo; en tal caso, retirar la aguja y practicar la inyección del lado opuesto.

**Si usó más que la dosis prescrita:**

La sobredosis lleva a un aumento de la anticoagulación proporcional a la dosis.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777*

*Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767*

*Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.*

---

**4. Posibles efectos adversos**

---

Efectos adversos frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Otros efectos adversos (frecuencia no conocida)

*Trastornos Hematológicos y Hemorrágicos:*

- Muy frecuente: Sangrados en sitios variados, incluyendo casos fatales, siendo más frecuente en pacientes que poseen además otros factores de riesgo (ver sección 2)
- Frecuente: Bajo recuento de plaquetas, algunas veces con formación de trombos. (ver sección 2)
- Raramente: aumento del recuento de eosinófilos, reversible luego de la discontinuación del tratamiento.
- Muy raramente: Hematoma espinal, en el contexto de una anestesia epidural o espinal y de una punción espinal.

*Trastornos Cutáneos y Subcutáneos:*

- Muy frecuente: Pequeños moretones en el sitio de inyección. En algunos casos, puede notarse la aparición de nódulos firmes que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos desaparecen generalmente después de unos pocos días.
- Poco frecuente: reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo inflamación de la garganta, lengua o labios, eritema o enrojecimiento de la piel, rash, urticaria o ronchas y prurito o picazón.
- Raramente: Necrosis cutánea que consiste en placas negruzcas bien delimitadas que puede ocurrir en el sitio de inyección o en un punto distante al sitio de inyección. Ésta es precedida por pequeños hematomas o por ronchas (o fístulas) coloradas dolorosas e infiltradas, con o sin signos generales de enfermedad. En tal caso, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.
- Muy raramente: Pérdida de cabello. Calcinosis (nódulos o placas de consistencia dura) en el sitio de inyección, especialmente en pacientes con insuficiencia renal severa.

*Trastornos Hepatobiliares:*

- Frecuente: aumento de las enzimas transaminasas hepáticas, generalmente transitorio.

*Trastornos Metabólicos y Nutricionales:*

- Raramente: Osteoporosis, luego de varios meses de tratamiento y con dosis altas.
- Muy raramente: Disminución de la hormona aldosterona con aumento del potasio en sangre y/o acidosis metabólica en el laboratorio en pacientes de riesgo (en caso de diabetes, insuficiencia renal). (Ver sección 2)

*Trastornos reproductivos:*

- Muy raramente: Priapismo (erección indeseada, prolongada y dolorosa).

---

**5. ¿Cómo debo conservar y mantener Calciparine®?**

---

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C).

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.**



6815

**6. Información adicional****Composición de Calciparine®**

El principio activo es heparina cálcica (12.500 UI / 0,5 ml)

**Los demás componentes son:** Ácido clorhídrico concentrado o hidróxido de sodio c.s.p. pH= 5,0 a 7,5. Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Envase con 2 ampollas y 2 jeringas descartables.

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, 1, rue de la Vierge - Ambarès & Lagrave 33565 Carbon Blanc Cedex - Francia.

Acondicionado en: Av. Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires

Tel: 011 - 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 35.189

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.


[www.sanofi.com.ar](http://www.sanofi.com.ar)

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V5\_PIP\_CALCIPARINE\_sav003-Jun14-Aprobado por Disp. N°.....**

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Apoderada

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V5\_PIP\_CALCIPARINE\_sav003-Jun14-Aprobado por Disp. N°.....**





6815



SANOFI

**Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**

**CALCIPARINE® 0,5 ml**  
**HEPARINA CÁLCICA**  
 Solución Inyectable – VÍA SUBCUTÁNEA

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FRANCESA

**FORMULA****Calciparine® 0,5 ml**

Cada ampolla contiene:

Heparina Cálcica 12.500 UI

Excipientes: Ácido clorhídrico concentrado o hidróxido de sodio c.s.p. pH= 5,0 a 7,5. Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Anticoagulante.

Código ATC: B01AB

**INDICACIONES**

Prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas y estados trombogénicos.  
 Terapia anticoagulante en la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa.

A bajas dosis, para la prevención de la trombosis venosa profunda en el postoperatorio y del embolismo pulmonar en pacientes que serán sometidos a cirugía mayor abdominal o torácica o aquellos pacientes que por otros motivos tengan riesgo aumentado de desarrollar enfermedad tromboembólica.

Fibrilación auricular con riesgo de embolización.

Diagnóstico y tratamiento de coagulopatías crónicas y agudas.

Prevención de la formación de coágulos en cirugía cardíaca o arterial.

Profilaxis y tratamiento del embolismo arterial periférico.

Como anticoagulante en las transfusiones de sangre, circuitos de circulación extracorpórea, diálisis, y muestras de sangre que serán procesadas en el laboratorio.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES****Propiedades Farmacodinámicas**

Anticoagulante de acción inmediata.

La combinación heparina-cofactor (antitrombina III) posee una actividad anticoagulante, en particular de neutralización de la trombina. Además la heparina estimula el efecto inhibitorio de antitrombina III sobre el factor X activado, con una reducción de todas las reacciones de activación coagulante que están bajo el control de la trombina (activación de factores V, VIII y XIII). Esto da por resultado una actividad anticoagulante, cuya intensidad depende del nivel de heparina en sangre pero también de la actividad de la trombina endógena del paciente.

**Propiedades Farmacocinéticas**

Cuando se inyecta en forma subcutánea la solución concentrada de heparina cálcica se esparce lentamente en la sangre manteniendo indemne el cemento intercelular capilar y no alterando por lo tanto el lecho vascular.

Una vez en la sangre, algunas de las moléculas de heparina cálcica son neutralizadas por numerosos factores (factor plaquetario 4, proteínas en sangre incluyendo fibrinógeno,

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Carilón  
 Apoderada

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V5\_PI\_CALCIPARINE\_sav003-Ene14 Aprobado por Disp. N° ...  
 Sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Verónica N. Aguilar  
 Farmacéutica M.N. 11.956  
 Directora Técnica

Página 1 de 7

sistema retículoendotelial) y eliminadas por vía renal. Las moléculas restantes son diluidas de acuerdo al volumen en plasma (y en particular el hematocrito) y se unen al cofactor de la heparina (antitrombina III).

La vida media de la heparina en plasma es de 90 minutos  $\pm$  30 aproximadamente en sujetos normales y dosis dependiente. Es más corta en presencia de enfermedad tromboembólica.

Estos diferentes parámetros de neutralización, eliminación y asociación con cofactores varían de un sujeto a otro y en el mismo sujeto en diferentes momentos.

La heparina no atraviesa la barrera placentaria ni serosas.

Luego de la inyección de una dosis efectiva, la heparina se detecta en sangre entre los 30 y 60 minutos posteriores a la misma. Alcanza condiciones estables entre 120 y 150 minutos y desaparece después de 8 a 14 horas.

#### POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### Tratamiento curativo:

*Accidentes tromboembólicos en curso o inminentes.*

- Primer día:

Inyección inicial: dosis de prueba estándar (0,1 ml ó sea 2500 UI por cada 10 kg de peso corporal): la prueba de coagulación (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado:

KPTT) se debe realizar entre 5 a 7 horas más tarde para verificar si la dosis de prueba está bien regulada. EL KPTT debe variar entre 1,5 a 3 veces con respecto al control, de acuerdo a la sensibilidad de la cefalina que se utiliza.

Segunda inyección: 12 horas después de la inyección inicial: la dosis de prueba, modificada o no, de acuerdo al test.

- Días siguientes:

Una inyección subcutánea cada 12 horas, usando la misma dosis que para la segunda inyección del primer día. Se debe realizar una nueva prueba 5 a 7 horas después de la inyección, cada 3 ó 4 días hasta poner en evidencia un aumento significativo de la anticoagulación que represente la atenuación de la trombofilia. Una vez ajustado el dosaje, el tratamiento continuará de acuerdo al estado clínico del paciente.

En niños se deben utilizar dosis de 0,2 a 0,3 ml.

##### Profilaxis

*Profilaxis en un contexto clínico:*

La dosis de la primera inyección se calcula sobre la base de 1250 UI por cada 10 kg de peso corporal. Las pruebas de coagulación (KPTT) realizadas 5 a 7 horas después de esta inyección permitirán adaptar las dosis subsiguientes con relación al nivel deseado de anticoagulación.

En ciertas circunstancias el tratamiento preventivo se puede administrar de acuerdo a un protocolo de dosaje estandarizado: de 5000 UI (0,2 ml) 2 ó 3 veces por día a 7500 UI (0,3 ml) dos veces por día, lo que dependerá del peso del paciente y del riesgo tromboembólico.

Las pruebas de laboratorio no son esenciales, pero pueden ser útiles para detectar pacientes que tienen una anticoagulación pronunciada pese a estas bajas dosis.

La duración del tratamiento se adapta a cada caso individual. Por ejemplo, en la prevención a largo plazo de la trombosis, se puede continuar el tratamiento por períodos muy prolongados.

*Profilaxis en un contexto quirúrgico:*

Se puede proponer un protocolo terapéutico estandarizado para pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal, urológica o ginecológica: 5000 UI (0,2 ml) de Calciparine® subcutánea 2 horas antes de la operación, luego 5000 UI (0,2 ml) cada 12 horas como

mínimo durante 10 días después de la operación.

Los análisis de laboratorio no son esenciales, pero pueden ser útiles para detectar pacientes con una pronunciada anticoagulación pese a estas dosis bajas.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolia el ritmo de 2 inyecciones por día se puede aumentar a 3 inyecciones por día y posiblemente se pueda adaptar la dosis de acuerdo a los resultados de los análisis de laboratorio.

En ciertos casos la dosis por inyección ha sido aumentada a 7500 UI (0,3 ml) por ciertos usuarios.

En cirugía osteoarticular, traumatológica y obstétrica compleja la prevención se debe realizar de acuerdo a protocolos personalizados (3 inyecciones por día en dosis levemente anticoagulantes).

#### **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA Estricta: NO INYECTAR POR VÍA INTRAMUSCULAR.

**NO MEZCLAR CON OTRAS PREPARACIONES.**

#### **Técnica de la inyección:**

La inyección utilizando la jeringa contenida en el envase, debe practicarse en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral y posterolateral, alternando entre el lado derecho y el izquierdo.

La aguja debe ser introducida perpendicularmente y no tangencialmente, en el espesor de un pliegue cutáneo realizado entre los dedos pulgar e índice del operador.

Este pliegue debe ser mantenido durante todo el tiempo que dure la inyección, soltándolo sólo después de retirar la aguja.

No practicar la inyección si la introducción de la aguja provoca un dolor intenso, lo que traduciría que ha alcanzado un vaso sanguíneo; en tal caso, retirar la aguja y practicar la inyección del lado opuesto.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

##### **Absolutas:**

- Hipersensibilidad a la heparina.
- Antecedentes de trombocitopenia provocada por cualquier clase de heparina, o con polisulfato de pentosano.
- Signos o tendencias hemorrágicas en relación con desórdenes de la hemostasia, a excepción de la coagulación intravascular diseminada no relacionada con heparina.
- Lesión orgánica con probabilidad de sangrado.
- Endocarditis infecciosa aguda, (excepto aquellas que ocurren sobre prótesis mecánicas).
- Período postoperatorio después de cirugía cerebral o espinal.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico.

##### **Relativas:**

- Ticlopidina, salicilatos, AINEs (Ver Interacciones Medicamentosas)

#### **ADVERTENCIAS:**

##### **Advertencias**

Se han informado algunos casos de trombocitopenia, incluyendo casos fatales; pueden estar asociados (o no) con trombosis arterial o venosa, y se debe interrumpir el tratamiento; tal diagnóstico se debe tener en cuenta en caso de trombocitopenia,



6815



SANOFI

disminución significativa en el recuento de plaquetas (30-50% del valor basal), empeoramiento de la trombosis inicial mientras dura la terapia o en el caso de coagulación intravascular diseminada o trombosis que se presente con el tratamiento.

Esos efectos probablemente son de naturaleza inmunoalérgica y en caso de un primer tratamiento se presentan principalmente entre el quinto y el vigésimo primer día de terapia. Cuando ocurre trombocitopenia con heparina estándar, y es necesario continuar el tratamiento con heparinas, debería considerarse la sustitución con una heparina de bajo peso molecular. En este caso, debe realizarse un monitoreo diario, y el tratamiento debe ser discontinuado lo más pronto posible: ha sido descrita continuidad de la trombocitopenia inicial luego de la sustitución.

## PRECAUCIONES

### Precauciones

Monitoreo biológico: el recuento de plaquetas se debe realizar antes de iniciar el tratamiento y luego dos veces por semana; de ser necesario un tratamiento prolongado se debe respetar este programa de monitoreo al menos durante el primer mes; después de ese lapso se puede realizar con menor frecuencia.

Es necesario evitar, al máximo posible, cualquier acción que pueda provocar una efracción vascular con la excepción de inyecciones intravenosas y subcutáneas estrictamente necesarias.

Los pacientes ambulatorios deben ser advertidos de los riesgos hemorrágicos en caso de posibles traumatismos.

Administrar con precaución en casos de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipertensión arterial, historia de úlcera digestiva o cualquier otra lesión orgánica con probabilidad de sangrado, enfermedades vasculares o de la corioretina.

### Precauciones Especiales

Administrar con precaución en casos de:

- HTA severa
- Hiperkalemia (la heparina puede suprimir la secreción de aldosterona de la glándula suprarrenal llevando a provocar hiperkalemia en sujetos con potasio elevado basal o con riesgo aumentado para elevarlo como en diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica o que estén recibiendo drogas que puedan incrementar la kalemia (inhibidores de la ECA o AINES). El riesgo de desarrollar hiperkalemia incrementaría con la duración del tratamiento y generalmente es reversible. En los pacientes con riesgo monitorear el nivel de kalemia.
- El riesgo de hematoma epidural puede incrementarse con la colocación de catéteres peridurales o por el uso concomitante de drogas que puedan afectar la hemostasia como AINES, inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural traumática o repetida o punción espinal.

Por lo tanto, la prescripción concomitante de un bloqueante nervioso central y de una terapia anticoagulante debe ser decidida después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio individual en las siguientes situaciones:

- En pacientes que ya están es tratamiento con anticoagulantes, los beneficios de un bloqueo nervioso central deben ser cuidadosamente equilibrados frente a los riesgos.
- En los pacientes que planean someterse a una cirugía programada con bloqueo nervioso central, los beneficios de la terapia anticoagulante deben evaluarse cuidadosamente frente a los riesgos.

En el caso de pacientes con punción lumbar, anestesia espinal o epidural, un intervalo de tiempo suficiente debe ser observado entre la inyección y la inserción o la retirada del catéter o aguja espinal/epidural.

Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico, si se observa compromiso neurológico debe iniciarse urgente un tratamiento.

### Interacciones medicamentosas

#### Asociaciones desaconsejadas:

- Ácido acetilsalicílico (por extrapolación: otros salicilatos) por vía oral.

Aumento del riesgo hemorrágico (inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal por los salicilatos).

Utilizar otras sustancias distintas de los salicilatos para un efecto antálgico y antipirético.

- AINES (vía oral):

Aumento del riesgo hemorrágico (inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal por los antiinflamatorios no esteroides).

Si la asociación no puede ser evitada, establecer una estrecha vigilancia clínica y biológica.

- Ticlopidina : Aumento del riesgo hemorrágico (inhibición de la función plaquetaria por la ticlopidina). Se desaconseja la asociación de la ticlopidina a altas dosis de heparina. La asociación con dosis bajas (heparinoterapia preventiva) requiere una estrecha vigilancia clínica y biológica.

#### Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

- Anticoagulantes orales: Potencialización de la acción anticoagulante. La heparina puede alterar el tiempo de protrombina.

Al reemplazar la heparina por los anticoagulantes orales:

- reforzar la vigilancia clínica,
- para controlar el efecto de los anticoagulantes orales, tomar muestras antes de la administración de heparina, cuando ésta es discontinuada o, de preferencia, utilizar un reactivo no sensible a la heparina.

- Corticoides (gluco-), vía oral: Agravación por la heparina del riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia (mucosa digestiva, fragilidad vascular), a dosis altas o en tratamiento prolongado superior a 10 días. La asociación debe ser justificada; reforzar la vigilancia. Dextrán 40 (vía parenteral) y corticoesteroides sistémicos (gluco-):

Aumento del riesgo hemorrágico (inhibición de la función plaquetaria por el dextrán 40).

Durante la transición de heparina a terapia anticoagulante oral, debe realizarse un monitoreo clínico especialmente vigilado.

### Embarazo y lactancia

#### Embarazo

La heparina no cruza la barrera placentaria; no se han recibido informes de malformaciones o fetotoxicidad en seres humanos. Sin embargo, se debe tener particular precaución debido a los riesgos hemorrágicos uteroplacentarios, en particular en el momento del parto. Si se prevé una anestesia peridural conviene en la medida de lo posible suspender el tratamiento heparínico.

#### Lactancia

La heparina no se excreta en la leche materna, y por lo tanto no se desaconseja el amamantamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) y muy raros ( $< 1/10.000$ ) y según la clasificación de órganos y sistemas en:

#### Trastornos Hematológicos y Hemorrágicos:

- *Muy frecuente:* Manifestaciones hemorrágicas en sitios variados, incluyendo casos fatales, siendo más frecuente en pacientes que poseen además otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas*).
- *Frecuente:* Trombocitopenia, algunas veces trombogénico (ver "Advertencias")
- *Raramente:* eosinofilia, reversible luego de la discontinuación del tratamiento.
- *Muy raramente:* Hematoma espinal, en el contexto de una anestesia epidural o espinal y de una punción espinal.

#### Trastornos Cutáneos y Subcutáneos:

- *Muy frecuente:* Pequeños hematomas en el sitio de inyección. En algunos casos, puede notarse la aparición de nódulos firmes que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos desaparecen generalmente después de unos pocos días.
- *Poco frecuente:* reacciones de hipersensibilidad localizadas o generalizadas, incluyendo angioedema, eritema, rash, urticaria y prurito.
- *Raramente:* Necrosis cutánea (que puede ocurrir en el sitio de inyección o en un punto distante al sitio de inyección). Ésta es precedida por púrpura o por ronchas (o fístulas) eritematosas dolorosas e infiltradas, con o sin signos sistémicos. En tal caso, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.
- *Muy raramente:* Alopecia. Calcicosis en el sitio de inyección, especialmente en pacientes con insuficiencia renal severa.

#### Trastornos Hepatobiliares:

- *Frecuente:* aumento de las transaminasas, generalmente transitorio.

#### Trastornos Metabólicos y Nutricionales:

- *Raramente:* Osteoporosis, luego de varios meses de tratamiento y con dosis altas.
- *Muy raramente:* Hipoaldosteronismo con hiperkalemia y/o acidosis metabólica en pacientes de riesgo (en caso de diabetes, insuficiencia renal). (Ver "Precauciones especiales")

#### Trastornos reproductivos:

- *Muy raramente:* Priapismo.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

La sobredosis lleva a un aumento de la anticoagulación proporcional a la dosis. El riesgo hemorrágico es proporcional al nivel de anticoagulación y de la integridad vascular de cada paciente.

La actividad anticoagulante de la heparina se puede neutralizar en cualquier momento mediante la administración lenta intravenosa de protamina. La cantidad de protamina a ser administrada no corresponde a la cantidad de heparina inyectada, ya que parte de la heparina está neutralizada. Además, la cantidad de protamina a administrar depende del tiempo transcurrido entre la inyección de heparina y la neutralización.

Finalmente, es posible que la inyección de protamina administrada para poder neutralizar la actividad de la heparina haya que repetirla cada 2 ó 3 horas, hasta la hora 12da, si la



6815



neutralización se comienza antes de que se haya absorbido todo el Calciparine® subcutáneo.

Para la dosis de 0,5 ml: se debe administrar una dosis intravenosa de 3000 UAH (3 ml) de protamina, si la neutralización se realiza durante las primeras 6 horas que siguen a la inyección de heparina. Se debe utilizar una dosis de 2000 UAH (2 ml) si la neutralización se realiza después de las 6 horas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

#### PRESENTACIÓN

Calciparine® 0,5 ml: envase con 2 ampollas y 2 jeringas descartables

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C).

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 35.189

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, 1, rue de la Vierge - Ambarès & Lagrave 33565 Carbon Blanc Cedex - Francia.

Acondicionado en: Av. Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

#### sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires

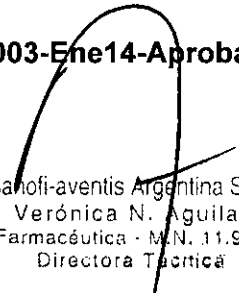
Tel: 011 - 4732 5000

[www.sanofi.com.ar](http://www.sanofi.com.ar)

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V5\_PI\_CALCIPARINE\_sav003-Ene14-Aprobado por Disp. N°....**

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Canton  
Apoderada

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V5\_PI\_CALCIPARINE\_sav003-Ene14-Aprobado por Disp. N°.....