RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPARINA CALCICA ALMUS
12.500 U.I./0,5 ml soluzione iniettabile siringa preriempita
EPARINA CALCICA ALMUS
5000 U.I./0,2 ml soluzione iniettabile siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPARINA CALCICA ALMUS 12.500 U.I./0,5 ml soluzione iniettabile
1 siringa preriempita contiene:
Principio attivo: Eparina calcica (calcio legato 10%) 12.500 U.I.
Eccipienti: Acqua per preparazioni iniettabili: 0,5 ml

EPARINA CALCICA ALMUS 5000 U.I./0,5 ml soluzione iniettabile
1 siringa preriempita contiene:
Principio attivo: Eparina calcica (calcio legato 10%) 5.000 U.I.
Eccipienti: Acqua per preparazioni iniettabili: 0,2 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Secondo prescrizione medica.
Quando si somministra eparina calcica a dose anticoagulante, il dosaggio dovrebbe essere determinato con frequenti test di coagulazione. Se i test di coagulazione sono al di sopra dell'intervallo terapeutico o se si verificano emorragie, la dose dovrebbe essere sospesa
(vedi 4.4 avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego).

Azione antagonista della protamina
La protamina serve per la rapida neutralizzazione dell'attività dell'eparina, in caso di sanguinamento significativo. La quantità richiesta dipende dal tasso ematico di eparina somministrata e dal tempo intercorso dall'iniezione. La somministrazione di protamina deve essere fatta in infusione lenta endovena; 50 mg di protamina neutralizzano 5.000 U.I. di
eparina. La dose di protamina che si deve somministrare per neutralizzare un bolo eparinico cala in proporzione al tempo trascorso dalla somministrazione del bolo(subito dopo il bolo il 100% della dose, dopo 1 ora il 50%, dopo 2 ore il 25%).
La dose di protamina da somministrare in caso di infusione continua di eparina è quella utile per neutralizzare le UI di eparina infuse nelle ultime 4 ore.
In caso di trattamento con eparina calcica sottocute a dose anticoagulante si deve somministrare una dose di protamina per neutralizzare circa il 25% della ultima dose eparinica, ripetendo tale somministrazione ogni 3 ore fino a 4 volte.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modalità dell'iniezione
L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottocutaneo, preferibilmente nei glutei o all'altezza della cresta iliaca sinistra o destra.
L'ago deve essere introdotto interamente, perpendicolare e non tangenzialmente,nello spessore della plica cutanea che si forma tra pollice e indice. La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.
E' bene sospendere l'iniezione se l'introduzione dell'ago ha provocato un dolore vivo; ciò significa che si è prodotta la lesione di un vaso.
In questo caso, ritirare l'ago e praticare l'iniezione dalla parte opposta.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
L'eparina calcica non deve essere usata in pazienti:
- con grave trombocitopenia;
- nei quali non possano essere condotti ad appropriati intervalli i test di coagulazione come il tempo di coagulazione del sangue intero e il tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT). Questa controindicazione si riferisce all'eparina calcica a dosi anticoagulanti; non c'è generalmente bisogno di monitorare i parametri della coagulazione in pazienti che ricevono eparine a dosi basse profilattiche (inferiori o uguali a 0,2 ml per 3 volte die per l'eparina calcica);
- con uno stato emorragico non controllato: qualora sia associato a coagulazione intravasale disseminata (DIC) l'uso dell'eparina andrà valutato nello specifico contesto clinico.

L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina a dosi anticoagulanti.
Accidenti cerebrovascolari emorragici.
In presenza di lesioni organiche ad elevato rischio di sanguinamento l'uso di eparina andrà valutato nello specifico contesto clinico considerando il rapporto rischio-beneficio nel singolo caso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emorragie
Possono avvenire in qualunque distretto dell'organismo in pazienti che ricevono eparina calcica. Un inspiegabile calo dell'ematocrito,una caduta della pressione arteriosa, o qualsiasi altro segno o sintomo non attribuibile ad altre cause dovrebbe far sospettare un evento emorragico.
L'eparina calcica dovrebbe essere usata con estrema cautela in patologie nelle quali vi sia rischio di emorragie.
Alcune di tali condizioni sono:
cardiovascolari: endocardite batterica sub-acuta, grave ipertensione non controllata dalla terapia anti-ipertensiva;
ematologiche: condizione associate con aumentata tendenza alle emorragie come sindromi emòfiliche o carenza di fattori della coagulazione, trombocitopenia, trombocitopatie ed alcune porpore vascolari emorragiche (tipo malattie di Rendu-Osler);
gastrointestinali: ulcera peptica, esofagiti o gastriti erosive, malattia infiammatoria intestinale in fase attiva, altre patologie gastroenterologiche a rischio emorragico , drenaggio continuo dello stomaco o del piccolo intestino;
chirurgiche: durante e immediatamente dopo; a) rachicentesi o anestesia spinale o b) interventi chirurgici maggiori a carico del cervello, della colonna vertebrale o dell'occhio;
altre: malattie epatiche con alterazioni dei parametri della coagulazione e/o varici esofagee o gastropatia da ipertensione portale a rischio emorragico elevato, minaccia d'aborto.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Test di coagulazione
Quando si somministra eparina calcica a dosi anticoagulanti, il dosaggio dovrebbe essere regolato con frequenti test di coagulazione. Se i test di coagulazione sono al di sopra dell'intervallo terapeutico o se si verificano emorragie, la dose dovrebbe essere ridotta o, se del caso, l'eparina dovrebbe essere sospesa. (Vedi posologia).
Data l'azione transitoria della eparina sodica, le prove di emocoagulazione torneranno entro i limiti di norma nel giro di poche ore; per l'eparina calcica possono essere necessari tempi più lunghi.

Trombocitopenia da eparina
La trombocitopenia è una complicazione ben conosciuta della terapia con eparina calcica e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente trombocitopenia da eparina. Dal 10 al 20% dei pazienti può comparire una lieve trombocitopenia (conta piastrinica maggiore di 100,000/mm^3), che può restare stabile o regredire, anche se la somministrazione di eparina è continuata.
In alcuni casi invece (dallo 0,3 al 3% dei casi) si può determinare una forma più grave (trombocitopenia da eparina di II tipo), immunomediata caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. In questi pazienti si possono sviluppare nuovi trombi associati con trombocitopenia, derivanti dall'irreversibile aggregazione
di piastrine indotta dall'eparina, la cosiddetta "sindrome del trombo bianco". Tale processo può portare a gravi complicazioni tromboemboliche come necrosi cutanea, cancrena delle estremità che può rendere in alcuni casi necessaria l'amputazione, infarto miocardio, embolia polmonare, stroke e a volte morte. Perciò, la somministrazione di eparina calcica dovrebbe essere interrotta oltre che per comparsa di piastrinopenia, anche se il paziente sviluppa una nuova trombosi o un peggioramento di una trombosi precedente. La prosecuzione della terapia anticoagulante, per la trombosi causa del trattamento in corso o per una nuova comparsa o peggioramento, andrebbe intrapresa, dopo sospensione dell'eparina, con un anticoagulante alternativo. E' rischioso l'impiego in questi casi delle eparine a basso peso molecolare per la possibilità di cross reattività, quanto quello di una immediata introduzione della terapia anticoagulante orale (descritti casi di peggioramento della trombosi).
Quindi una trombocitopenia di qualunque natura deve essere attentamente monitorata.
Se la conta piastrinica scende al di sotto di 100,000/mm^3, o se si verifica trombosi ricorrente, l'eparina calcica deve essere sospesa.
Una conta piastrinica andrebbe valutata prima del trattamento e di seguito due volte alla settimana per il primo mese in caso di somministrazioni protratte.
Diminuita sensibilità all'eparina: una diminuita sensibilità all'eparina calcica si può verificare nella febbre, trombosi, tromboflebite, infezioni con tendenza trombotica, stati infiammatori, a volte in corso di infarto miocardio, cancro, carenza di antitrombina III e nei pazienti post-chirurgici.
In caso di trattamento eparinico a dosi anticoagulanti evitare la somministrazione intramuscolare di farmaci.
Limitatamente alle specialità medicinali che contengono clorocresolo. La presenza di clorocresolo può causare reazioni di ipersensibilità.
Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o peridurale , ad analgesia epidurale o a puntura lombare, la profilassi con basse dosi di eparina non frazionata può essere molto raramente associata con ematomi spinali o epidurali che possono portare a paralisi di durata prolungata o permanente. Il rischio è aumentato dall'uso di cateteri peridurali a permanenza per infusione continua, dall'assunzione concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli anticoagulanti, da traumi o da punture spinali ripetute, dalla presenza di un sottostante disturbo della emostasi e dalla età avanzata. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio dovrà essere attentamente valutata prima di procedere a questo tipo di anestesia /analgesia, in corso di profilassi con eparine non frazionate.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 8-12 ore dall'ultima somministrazione di eparina non frazionata (abitualmente calcica) a basse dosi profilattiche. Dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere, ovvero ulteriormente ritardate o non somministrate nel caso di aspirato emorragico durante il posizionamento iniziale dell'ago spinale o epidurale. La rimozione di un catetere epidurale "a permanenza" dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile (8-12 ore circa) dall'ultima dose profilattica di eparina eseguita in corso di anestesia.
Qualora si decida di somministrare eparina non frazionata prima o dopo di un'anestesia peridurale o spinale, si deve prestare estrema attenzione e praticare un frequente monitoraggio per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche come: dolore lombare, deficit sensoriale e motorio (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori), alterazioni della funzione vescicale o intestinale. Il personale infermieristico dovrebbe essere istruito ad individuare questi segni e sintomi. I pazienti dovrebbero essere istruiti ad informare immediatamente il personale medico o infermieristico se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.
Se si sospettano segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale, deve essere formulata na diagnosi immediata ed iniziato un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Anticoagulanti orali

L'eparina calcica a dosaggio anticoagulante può prolungare lievemente il tempo di protrombina (incremento di circa 0,5 dell'INR). Bisogna considerare questo aspetto nella valutazione di tale parametro, soprattutto quando si procede ad embricazione della terapia eparinica con quella anticoagulante orale. Si raccomanda grande attenzione clinicolaboratoristica (valutazione frequente di PT e APTT) in caso di uso combinato di eparina non frazionata a dosi anticoagulanti con questi farmaci.

Antiaggreganti piastrinici

Farmaci come l'acido acetilsalicilico, il destrano, il fenilbutazone, l'ibuprofen, l'indometacina, il dipiridamolo, l'idrossiclorochina o altri farmaci che interferiscono con l'aggregazione piastrinica (che costituisce la principale difesa emostatica del paziente eparinizzato) possono indurre sanguinamento e dovrebbero essere utilizzati con molta cautela nei pazienti trattati con eparina calcica, soprattutto se a dosi anticoagulanti.

Altre interazioni

Digitale, tetracicline, nicotina, glucocorticoidi, penicilline, fenotiazine, antistaminici possono parzialmente ridurre l'azione anticoagulante dell'eparina.
L'eparina può aumentare il rischio di iperpotassiemia se somministrata con ACE inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.
I forti bevitori hanno un più elevato rischio di sanguinamento associato all'eparina rispetto ai bevitori moderati o ai non bevitori
Il probenecid può aumentare la concentrazione di eparina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Il prodotto non oltrepassa la barriera placentare e non viene escreto nel latte materno.
EPARINA CALCICA ALMUS deve essere usato con cautela durante la gravidanza, specialmente nell'ultimo trimestre e nell'immediato periodo post-partum.
Il suo uso è controindicato nella minaccia d'aborto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il farmaco non riduce la concentrazione né provoca sonnolenza nei pazienti in trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Emorragia

L'emorragia è la principale complicanza che si può verificare durante il trattamento con eparina calcica, in particolar modo alle dosi anticoagulanti.Tempi di coagulazione al di sopra dell'intervallo terapeutico o piccole emorragie durante la terapia possono essere in genere risolti riducendo il dosaggio o, se del caso, sospendendo temporaneamente il farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sanguinamento gastroenterico o urinario durante la terapia anticoagulante possono indicare la presenza di una sottostante lesione occulta. Il sanguinamento può avvenire in qualsiasi distretto dell'organismo ma certe specifiche complicazioni emorragiche potrebbero essere difficili da individuare:

a) emorragia surrenalica, con conseguente insufficienza surrenalica acuta è stata descritta durante terapia anticoagulante. Perciò, il trattamento va interrotto se il paziente sviluppa segni e sintomi di insufficienza surrenalica acuta;

b) emorragia ovarica (*corpus luteum*) si è sviluppata in donne in età fertile in terapia anticoagulante a lungo o a breve termine;

c) emorragie retroperitoneali.

In ogni caso di emorragia non minore la terapia eparinica andrà interrotta ed in caso di emorragia maggiore l'eparina ancora in circolo andrà neutralizzata mediante somministrazione di protamina (vedi paragrafo 4.2 "azione antagonista della protamina").

Reazioni locali

Irritazione locale, eritema, lieve dolore, ematoma o ulcerazione possono seguire ad una somministrazione sottocutanea di eparina. Queste complicazioni sono molto più comuni dopo somministrazione intramuscolare, per cui quest'ultimo uso è assolutamente da evitare, anche occasionalmente.

Ipersensibilità

Reazioni di anafilassi, brividi, febbre, orticaria, angioedema, ipotensione, broncospasmo, eritema, eruzioni, nausea, vomito, dermatiti, placche eczematose e reazioni generalizzate di ipersensibilità ritardate sono state segnalate raramente.

Trombocitopenia

Sono stati riportati casi di trombocitopenia in pazienti che ricevevano eparina calcica (vedi avvertenze speciali). Sebbene sia lieve e clinicamente non significativa è talvolta accompagnata da gravi complicazioni trombotiche e/o emboliche.

Il rischio di sviluppare trombocitopenia indotta da eparina può essere aumentato nei pazienti affetti da HIV.

Dopo terapia a lungo termine con dosi alte si sono verificati casi di osteoporosi.

Raramente sono stati anche riportati: necrosi cutanea, soppressione della sintesi di aldosterone, alopecia ritardata transitoria, priapismo, iperlipidemia di rimbalzo alla sospensione della terapia.

Sono stati riportati anche rari casi di aumento delle transaminasi.

L'eparina inibisce la secrezione di aldosterone e quindi può causare iperpotassiemia.

4.9. Sovradosaggio

Vedi paragrafo 4.2 "azione antagonista della protamina"

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotico, codice ATC: B01AB01.

L'eparina è uno dei glucosaminoglicani sintetizzati dall'organismo umano e immagazzinati nei granuli basofili delle mastcellule, specie a livello del fegato, del polmone e dell'intestino.

Gli effetti anticoagulanti (prolungamento dei "tempi di coagulazione", valutati in vitro come tempo di protrombina parziale attivata –TPPa-) e antitrombotici (riduzione del peso del coagulo o ritardo nella formazione di un trombo) tipici dell'eparina, sono generalmente ricondotti al legame dell'eparina con l'ATIII (antitrombina III o cofattore eparina).

Il complesso eparina-ATIII inibisce alcune tappe della cascata coagulativa, in cui, come è noto, il fattore X attivato (Xa) e la trombina (fattore IIa) sono i principali responsabili della formazione del coagulo.

Dal punto di vista clinico, si ritiene che l'effetto terapeutico sia raggiunto quando si sia ottenuto il prolungamento del tempo di protrombina parziale attivata (TPPa) di base , pari almeno al 100%.

È stato osservato, sia con l'impiego sottocutaneo che endovenoso dell'eparina, che un TPPa meno di 1,5 volte superiore ai valori basali, si accompagna, in numerose condizioni , ad una ricomparsa dei fenomeni tromboembolici.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Il sale di calcio dell'eparina, risulta particolarmente vantaggioso nel trattamento per via sottocutanea; infatti, essendo già satura di calcio, non sposta lo ione calcio dai vasi, per cui, iniettata sotto cute, rispetta l'integrità dei capillari e consente un riassorbimento graduale, lento, determinando una eparinemia durevole ed efficace, senza picchi eccessivi o flessioni improvvise.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

L'eparina non si assorbe (o si assorbe in minima quantità per dosi superiori a quelle "terapeutiche") ad opera del tratto gastrointestinale; la somministrazione di eparina per via i.m., pur in grado di indurre effetti, non è impiegata per il rischio di emorragie intratissutali.
L'uso è pertanto limitato alle vie e.v. e s.c..
Dopo somministrazione s.c. di eparina, dal 22% al 40 % della dose viene assorbita sistematicamente e le concentrazioni raggiungono un plateau tra la 4^ e la 10 ^ ora.
Dopo somministrazione s.c. di una dose di 15.000 U.I., si raggiungono tassi ematici di eparina intorno a valori di 0,2 U.I./ml, entro i primi 10\ 30 minuti. Il picco di concentrazione ematica si ottiene intorno alla3^ ora, con valori di circa 0,5 U.I./ml che simantengono a plateau fino alla 7^ ora circa ; alla 12^ ora è ancora rilevabile, con tassi intorno a 0,15 U.I./ml, ancora efficaci.
Esiste comunque una notevole variabilità interindividuale nelle risposte all'eparina, riguardo al volume di distribuzione, assorbimento ed eliminazione del farmaco.

L'eparina esogena si distribuisce nel compartimento intravascolare, diffondendo in misura molto modesta in altri tessuti. E' probabile un legame alle cellule endoteliali.
L'eparina non frazionata non attraversa la placenta.
Un'insufficienza renale terminale induce valori di t ½ più protratti rispetto al soggetto normale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità dell' eparina è scarsa. La DL50 nel topo è di 255.100 U.I./Kg e 338.600 U.I./Kg, rispettivamente per via e.v. e i.p.; nel ratto, è di 240.000 U.I./Kg e 264.200 i.p..
Prove di tossicità subacuta (28 giorni) nel coniglio, hanno dimostrato la buona tollerabilità dell'eparina calcica fino a dosi di 3000 U.I./Kg per via e.v.; prove di tossicità cronica (180 giorni, 500-1500 U.I./Kg s.c. nel ratto) non hanno evidenziato sintomi di intolleranza rispetto ai controlli; dosi pari a 2.000 U.I./Kg s.c. nel coniglio, non hanno mostrato effetti sulla gravidanza né sul prodotto del concepimento.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nelle siringhe preriempite è contenuto il solo principio attivo dissolto in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

L'eparina perde la sua efficacia in ambiente acido.

6.3 Validità

A confezionamento integro: 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La conservazione del preparato non è soggetta a particolari norme.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 10 siringhe preriempite da 0,2 ml (5000 U.I.)
Scatola da 10 siringhe preriempite da 0,5 ml (12.500 U.I.)

6.6 Precauzioni particilari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedi modalità di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ALMUS S.r.l. Via Cesarea n. 11/10 – 16121 Genova

8 NUMERI DELLEAUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Scatola da 10 siringhe preriempite da 0,2 ml (5.000 U.I.) n. AIC 033620016
Scatola da 10 siringhe preriempite da 0,5 ml (12.500 U.I.) n. AIC 033620028

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE
19/04/1999

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2010

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

6. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
EPARINA CALCICA ALMUS

7. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala contiene:
Principio attivo
Eparina calcica
(calcio legato 10%) 20.000 U.I.

Eccipienti:
Acqua per preparazioni
iniettabili q.b. 0,8 ml
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

8. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile

9. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche
Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.

4.2. Posologia e modo di somministrazione
Secondo prescrizione medica.
Quando si somministra eparina calcica a dose anticoagulante, il dosaggio dovrebbe essere determinato con frequenti test di coagulazione. Se i test di coagulazione sono al di sopra dell'intervallo terapeutico o se si verificano emorragie, la dose dovrebbe essere sospesa (vedi avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Azione antagonista della protamina
La protamina serve per la rapida neutralizzazione dell'attività dell'eparina, in caso di sanguinamento significativo. La quantità richiesta dipende dal tasso ematico di eparina somministrata e dal tempo intercorso dall'iniezione. La somministrazione di protamina deve essere fatta in infusione lenta endovena; 50 mg di protamina neutralizzano 5.000 U.I. di eparina. La dose di protamina che si deve somministrare per neutralizzare un bolo eparinico cala in proporzione al tempo trascorso dalla somministrazione del bolo(subito dopo il bolo il 100% della dose, dopo 1 ora il 50%, dopo 2 ore il 25%).

La dose di protamina da somministrare in caso di infusione continua di eparina è quella utile per neutralizzare le UI di eparina infuse nelle ultime 4 ore.
In caso di trattamento con eparina calcica sottocute a dose anticoagulante si deve somministrare una dose di protamina per neutralizzare circa il 25% della ultima dose eparinica, ripetendo tale somministrazione ogni 3 ore fino a 4 volte.

Modalità dell'iniezione
L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottocutaneo, preferibilmente nei glutei o all'altezza della cresta iliaca sinistra o destra.
L'ago deve essere introdotto interamente, perpendicolare e non tangenzialmente, nello spessore della plica cutanea che si forma tra pollice e indice. La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

E' bene sospendere l'iniezione se l'introduzione dell'ago ha provocato un dolore vivo; ciò significa che si è prodotta la lesione di un vaso.
In questo caso, ritirare l'ago e praticare l'iniezione dalla parte opposta.

4.3. Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
L'eparina calcica non deve essere usata in pazienti:
-con grave trombocitopenia;
-nei quali non possano essere condotti ad appropriati intervalli i test di coagulazione come il tempo di coagulazione del sangue intero e il tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT).
Questa controindicazione si riferisce all'eparina calcica a dosi anticoagulanti; non c'è generalmente bisogno di monitorare i parametri della coagulazione in pazienti che ricevono eparine a dosi basse profilattiche (inferiori o uguali a 0,2 ml per 3 volte die per l'eparina calcica);
-con uno stato emorragico non controllato: qualora sia associato a coagulazione intravasale disseminata (DIC) l'uso dell'eparina andrà valutato nello specifico contesto clinico.

L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina a dosi anticoagulanti.
Accidenti cerebrovascolari emorragici.
In presenza di lesioni organiche ad elevato rischio di sanguinamento l'uso di eparina andrà valutato nello specifico contesto clinico considerando il rapporto rischio-beneficio nel singolo caso.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Emorragie
Possono avvenire in qualunque distretto dell'organismo in pazienti che ricevono eparina calcica.
Un inspiegabile calo dell'ematocrito,una caduta della pressione arteriosa, o qualsiasi altro segno o sintomo non attribuibile ad altre cause dovrebbe far sospettare un evento emorragico.
L'eparina calcica dovrebbe essere usata con estrema cautela in patologie nelle quali vi sia rischio di emorragie. Alcune di tali condizioni sono:
cardiovascolari: endocardite batterica sub-acuta, grave ipertensione non controllata dalla terapia anti-ipertensiva;
ematologiche: condizione associate con aumentata tendenza alle emorragie come sindromi emòfiliche o carenza di fattori della coagulazione, trombocitopenia, trombocitopatie ed alcune porpore vascolari emorragiche (tipo malattie di Rendu-Osler);
gastrointestinali: ulcera peptica, esofagiti o gastriti erosive, malattia infiammatoria intestinale in fase attiva, altre patologie gastroenterologiche a rischio emorragico, drenaggio continuo dello stomaco o del piccolo intestino;
chirurgiche:durante e immediatamente dopo; a) rachicentesi o anestesia spinale o b) interventi chirurgici maggiori a carico del cervello, della colonna vertebrale o dell'occhio;
altre: malattie epatiche con alterazioni dei parametri della coagulazione e/o varici esofagee o gastropatia da ipertensione portale a rischio emorragico elevato, minaccia d'aborto.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Test di coagulazione
Quando si somministra eparina calcica a dosi anticoagulanti, il dosaggio dovrebbe essere regolato con frequenti test di coagulazione. Se i test di coagulazione sono al di sopra dell'intervallo terapeutico o se si verificano emorragie, la dose dovrebbe essere ridotta o, se del caso, l'eparina dovrebbe essere sospesa (Vedi posologia).
Data l'azione transitoria della eparina sodica, le prove di emocoagulazione torneranno entro i limiti di norma nel giro di poche ore; per l'eparina calcica possono essere necessari tempi più lunghi.

Trombocitopenia da eparina
La trombocitopenia è una complicazione ben conosciuta della terapia con eparina calcica e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente trombocitopenia da eparina. Dal 10 al 20% dei pazienti può comparire una lieve trombocitopenia (conta piastrinica maggiore di 100,000/mm3), che può restare stabile o regredire,anche se la somministrazione di eparina è continuata.
In alcuni casi invece (dallo 0,3 al 3% dei casi) si può determinare una forma più grave(trombocitopenia da eparina di II tipo), immunomediata caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. In questi pazienti si possono sviluppare nuovi trombi associati con trombocitopenia, derivanti dall'irreversibile aggregazione di piastrine indotta dall'eparina ,la cosiddetta "sindrome del trombo bianco".Tale processo può portare a gravi complicazioni tromboemboliche come necrosi cutanea, cancrena delle estremità che può rendere in alcuni casi necessaria l'amputazione ,infarto miocardio,embolia polmonare,
stroke e a volte morte. Perciò, la somministrazione di eparina calcica dovrebbe essere interrotta oltre che per comparsa di piastrinopenia, anche se il paziente sviluppa una nuova trombosi o un peggioramento di una trombosi precedente. La prosecuzione della terapia anticoagulante, per la trombosi causa del trattamento in corso o per una nuova comparsa o peggioramento,andrebbe intrapresa, dopo sospensione dell'eparina, con un anticoagulante alternativo.E' rischioso l'impiego in questi casi delle eparine a basso peso molecolare per la possibilità di cross reattività, quanto quello di una immediata introduzione della terapia anticoagulante orale(descritti casi di peggioramento della trombosi).
Quindi una trombocitopenia di qualunque natura deve essere attentamente monitorata.
Se la conta piastrinica scende al di sotto di 100,000/mm3, o se si verifica trombosi ricorrente, l'eparina calcica deve essere sospesa.
Una conta piastrinica andrebbe valutata prima del trattamento e di seguito due volte alla settimana per il primo mese in caso di somministrazioni protratte.
Diminuita sensibilità all'eparina: una diminuita sensibilità all'eparina calcica si può verificare nella febbre, trombosi, tromboflebite, infezioni con tendenza trombotica,stati infiammatori, a volte in corso di infarto miocardio,cancro,carenza di antitrombina III e nei pazienti post-chirurgici.
In caso di trattamento eparinico a dosi anticoagulanti evitare la somministrazione intramuscolare di farmaci.
Limitatamente alle specialità medicinali che contengono clorocresolo. La presenza di clorocresolo può causare reazioni di ipersensibilità.
Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o peridurale, ad analgesia epidurale o a puntura lombare, la profilassi con basse dosi di eparina non frazionata può essere molto raramente associata con ematomi spinali o epidurali che possono portare a paralisi di durata prolungata o permanente.Il rischio è aumentato dall'uso di cateteri peridurali a permanenza per infusione continua,dall'assunzione concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli anticoagulanti, da traumi o da punture spinali ripetute,dalla presenza di un sottostante disturbo della emostasi e dalla età avanzata.La presenza di uno o più di questi fattori di rischio dovrà essere attentamente valutata prima di procedere a questo tipo di anestesia /analgesia, in corso di profilassi con eparine non frazionate.
Di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 8-12 ore dall'ultima somministrazione di eparina non frazionata (abitualmente calcica) a basse dosi profilattiche. Dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere, ovvero ulteriormente ritardate o non somministrate nel caso di aspirato emorragico durante il posizionamento iniziale dell'ago spinale o epidurale. La rimozione di un catetere epidurale "a permanenza" dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile (8-12 ore circa) dalla ultima dose profilattica di eparina eseguita in corso di anestesia.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Qualora si decida di somministrare eparina non frazionata prima o dopo di un'anestesia peridurale o spinale, si deve prestare estrema attenzione e praticare un frequente monitoraggio per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche come: dolore lombare,deficit sensoriale e motorio (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori),alterazioni della funzione vescicale o intestinale. Il personale infermieristico dovrebbe essere istruito ad individuare questi segni e sintomi. I pazienti dovrebbero essere istruiti ad informare immediatamente il personale medico o infermieristico se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.
Se si sospettano segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale,deve essere formulata una diagnosi immediata ed iniziato un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

L'eparina calcica a dosaggio anticoagulante può prolungare lievemente il tempo di protrombina(incremento di circa 0,5 dell'INR).Bisogna considerare questo aspetto nella valutazione di tale parametro, soprattutto quando si procede ad embricazione della terapia eparinica con quella anticoagulante orale. Si raccomanda grande attenzione clinicolaboratoristica (valutazione frequente di PT e APTT) in caso di uso combinato di eparina non frazionata a dosi anticoagulanti con questi farmaci.

Antiaggreganti piastrinici

Farmaci come l'acido acetilsalicilico, il destrano, il fenilbutazone, l'ibuprofen, l'indometacina, il dipiridamolo, l'idrossiclorochina o altri farmaci che interferiscono con l'aggregazione piastrinica (che costituisce la principale difesa emostatica del paziente eparinizzato)possono indurre sanguinamento e dovrebbero essere utilizzati con molta cautela nei pazienti trattati con eparina calcica, soprattutto se a dosi anticoagulanti.

Altre interazioni

Digitale, tetracicline,nicotina, glucocorticoidi, penicilline, fenotiazine, antistaminici possono parzialmente ridurre l'azione anticoagulante dell'eparina.
L'eparina può aumentare il rischio di iperpotassiemia se somministrata con ACE inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.
I forti bevitori hanno un più elevato rischio di sanguinamento associato all'eparina rispetto ai bevitori moderati o ai non bevitori
Il probenecid può aumentare la concentrazione di eparina.

4.6. Gravidanza e allattamento

Il prodotto non oltrepassa la barriera placentare e non viene escreto nel latte materno.
EPARINA CALCICA ALMUS deve essere usato con cautela durante la gravidanza, specialmente nell'ultimo trimestre e nell'immediato periodo post-partum.
Il suo uso è controindicato nella minaccia d'aborto.

4.7.Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il farmaco non riduce la concentrazione né provoca sonnolenza nei pazienti in trattamento.

4.8.Effetti indesiderati

Emorragia

L'emorragia è la principale complicanza che si può verificare durante il trattamento con eparina calcica, in particolar modo alle dosi anticoagulanti.Tempi di coagulazione al di sopra dell'intervallo terapeutico o piccole emorragie durante la terapia possono essere in genere risolti riducendo il dosaggio o, se del caso, sospendendo temporaneamente il farmaco.
Sanguinamento gastroenterico o urinario durante la terapia anticoagulante possono indicare la presenza di una sottostante lesione occulta. Il sanguinamento può avvenire in qualsiasi distretto dell'organismo ma certe specifiche complicazioni emorragiche potrebbero essere difficili da individuare:

d) emorragia surrenalica, con conseguente insufficienza surrenalica acuta è stata descritta durante terapia anticoagulante. Perciò, il trattamento va interrotto se il paziente sviluppa segni e sintomi di insufficienza surrenalica acuta;

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

e) emorragia ovarica (*corpus luteum*) si è sviluppata in donne in età fertile in terapia anticoagulante a lungo o a breve termine;
f) emorragie retroperitoneali.

In ogni caso di emorragia non minore la terapia eparinica andrà interrotta ed in caso di emorragia maggiore l'eparina ancora in circolo andrà neutralizzata mediante somministrazione di protamina (vedi paragrafo 4.2 "azione antagonista della protamina").

Reazioni locali

Irritazione locale, eritema, lieve dolore,ematoma o ulcerazione possono seguire ad una somministrazione sottocutanea di eparina.Queste complicazioni sono molto più comuni dopo somministrazione intramuscolare, per cui quest'ultimo uso è assolutamente da evitare,anche occasionalmente.

Ipersensibilità

Reazioni di anafilassi, brividi, febbre, orticaria, angioedema, ipotensione, broncospasmo, eritema, eruzioni, nausea, vomito, dermatiti, placche eczematose e reazioni generalizzate di ipersensibilità ritardate sono state segnalate raramente.

Trombocitopenia

Sono stati riportati casi di trombocitopenia in pazienti che ricevevano eparina calcica (vedi avvertenze speciali). Sebbene sia lieve e clinicamente non significativa è talvolta accompagnata da gravi complicazioni trombotiche e/o emboliche.

Il rischio di sviluppare trombocitopenia indotta da eparina può essere aumentato nei pazienti affetti da HIV.

Dopo terapia a lungo termine con dosi alte si sono verificati casi di osteoporosi.

Raramente sono stati anche riportati : necrosi cutanea, soppressione della sintesi di aldosterone, alopecia ritardata transitoria, priapismo, iperlipidemia di rimbalzo alla sospensione della terapia.

Sono stati riportati anche rari casi di aumento delle transaminasi.

L'eparina inibisce la secrezione di aldosterone e quindi può causare iperpotassiemia.

4.9. Sovradosaggio

Vedi paragrafo 4.2 "azione antagonista della protamina".

10. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1.Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotico, codice ATC: B01AB01

L'eparina è uno dei glucosaminoglicani sintetizzati dall'organismo umano e immagazzinati nei granuli basofili delle mastcellule, specie a livello del fegato, del polmone e dell'intestino.

Gli effetti anticoagulanti (prolungamento dei "tempi di coagulazione", valutati in vitro come tempo di protrombina parziale attivata –TPPa-) e antitrombotici (riduzione del peso del coagulo o ritardo nella formazione di un trombo) tipici dell'eparina, sono generalmente ricondotti al legame dell'eparina con l'ATIII (antitrombina III o cofattore eparina).

Il complesso eparina-ATIII inibisce alcune tappe della cascata coagulativa, in cui, come è noto, il fattore X attivato (Xa) e la trombina (fattore IIa) sono i principali responsabili della formazione del coagulo.

Dal punto di vista clinico, si ritiene che l'effetto terapeutico sia raggiunto quando si sia ottenuto il prolungamento del tempo di protrombina parziale attivata (TPPa) di base , pari almeno al 100%.

E' stato infatti osservato, sia con l'impiego sottocutaneo che endovenoso dell'eparina, che un TPPa meno di 1,5 volte superiore ai valori basali, si accompagna, in numerose condizioni , ad una ricomparsa dei fenomeni tromboembolici.

Il sale di calcio dell'eparina, risulta particolarmente vantaggioso nel trattamento per via sottocutanea; infatti, essendo già satura di calcio, non sposta lo ione calcio dai vasi, per cui, iniettata sotto cute, rispetta l'integrità dei capillari e consente un riassorbimento graduale, lento, determinando una eparinemia durevole ed efficace, senza picchi eccessivi o flessioni improvvise.

5.2.Proprietà Farmacocinetiche

L'eparina non si assorbe (o si assorbe in minima quantità per dosi superiori a quelle "terapeutiche") ad opera del tratto gastrointestinale; la somministrazione di eparina per via i.m.,

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pur in grado di indurre effetti, non è impiegata per il rischio di emorragie intratissutali.
L'uso è pertanto limitato alle vie e.v. e s.c..
Dopo somministrazione s.c. di eparina, dal 22% al 40 % della dose viene assorbita sistematicamente e le concentrazioni raggiungono un plateau tra la 4^ e la 10 ^ ora.
Dopo somministrazione s.c. di una dose di 15.000 U.I., si raggiungono tassi ematici di eparina
Intorno a valori di 0,2 U.I./ml, entro i primi 10\30 minuti. Il picco di concentrazione ematica si ottiene intorno alla3^ ora, con valori di circa 0,5 U.I./ml che simantengono a plateau fino alla 7^ ora circa ; alla 12^ ora è ancora rilevabile, con tassi intorno a 0,15 U.I./ml, ancora efficaci.
Esiste comunque una notevole variabilità interindividuale nelle risposte all'eparina, riguardo al volume di distribuzione, assorbimento ed eliminazione del farmaco.
L'eparina esogena si distribuisce nel compartimento intravascolare, diffondendo in misura molto modesta in altri tessuti.E' probabile un legame alle cellule endoteliali.
L'eparina non frazionata non attraversa la placenta.
Una insufficienza renale terminale induce valori di t ½ più protratti rispetto al soggetto normale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza
La tossicità dell'eparina è scarsa. La DL50 nel topo è di 255.100 U.I./Kg e 338.600 U.I./Kg, rispettivamente per via e.v. e i.p.; nel ratto, è di 240.000 U.I./Kg e 264.200 i.p..
Prove di tossicità subacuta (28 giorni) nel coniglio, hanno dimostrato la buona tollerabilità dell'eparina calcica fino a dosi di 3000 U.I./Kg per via e.v.; prove di tossicità cronica (180 giorni, 500-1500 U.I./Kg s.c. nel ratto) non hanno evidenziato sintomi di intolleranza rispetto ai controlli; dosi pari a 2.000 U.I./Kg s.c. nel coniglio, non hanno mostrato effetti sulla gravidanza né sul prodotto del concepimento.

6.INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti
Nelle fiale siringa è contenuto il solo principio attivo dissolto in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità
L'eparina perde la sua efficacia in ambiente acido.

6.3 Validità
A confezionamento integro: 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
La conservazione del preparato non è soggetta a particolari norme.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Scatola da 10 fiale siringa da 0,8 ml (20000 U.I.)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Vedi modalità di somministrazione

7.TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO
ALMUS S.R.L. Via Cesarea n. 11/10 -16121

8.NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO
Scatola da 10 fiale siringa da 0,8 ml (20000 U.I.) n. AIC 033620030

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE
19/04/1999

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2010

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).