

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

TROMBOLISIN 12.500 U.I./0,5 ml

Soluzione iniettabile in siringhe preriempite per uso sottocutaneo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene:

Principio attivo

Eparina calcica (purificata da EDTA) 12.500 UI

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per via sottocutanea

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 sodica o calcica a dose anticoagulante, il loro 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 ridotta o, se del caso, l'eparina dovrebbe essere sospesa (vedere 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 UI 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.

4.3. Controindicazioni

L'eparina sodica o calcica non deve essere usata in pazienti:

- con accertata ipersensibilità al farmaco o a qualcuno degli eccipienti;
- 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 sodica o 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 o 15.000 unità die per l'eparina sodica);

- 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 nei 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. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Emorragie

Possono avvenire in qualunque distretto dell'organismo in pazienti che ricevono eparina sodica e 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 sodica o 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: condizioni associate con aumentata tendenza alle emorragie come sindromi emofiliche o carenza di fattori della coagulazione, trombocitopenia, trombocitopatie ed alcune porpore vascolari emorragiche (tipo malattia 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.

Test di coagulazione: Quando si somministra eparina sodica o calcica a dosi anticoagulanti, il loro 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 sodica o calcica e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente trombocitopenia da eparina. Nel 10 - 20% dei pazienti può comparire una lieve trombocitopenia (conta piastrinica maggiore di $100.000/\text{mm}^3$), 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), immunoimmediata 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 miocardico, embolia polmonare, stroke e a volte morte. Perciò, la somministrazione di eparina sodica o 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 $100.000/\text{mm}^3$, o se si verifica trombosi ricorrente, l'eparina sodica o 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 sodica o calcica si può verificare nella febbre, trombosi, tromboflebite, infezioni con tendenza trombotica, stati infiammatori, a volte in corso di infarto miocardico, 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 (abituale 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 una diagnosi immediata ed iniziato un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

L'eparina sodica o 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 clinico-laboratoristica (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 sodica o calcica, soprattutto se a dosi anticoagulanti.

Altre interazioni

Digitale, tetraciline, nicotina, glucocorticoidi, penicilline, fenotiazine, antistaminici possono parzialmente ridurre l'azione anticoagulante dell'eparina.

4.6. Gravidanza e allattamento

Il prodotto non oltrepassa la barriera placentare e non viene escreto nel latte materno. TROMBOLISIN 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 e di usare 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 sodica o 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 gastro-enterico 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 (vedere 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

Come manifestazioni più comuni sono state riportate reazioni generalizzate da ipersensibilità con brividi, febbre, orticaria e, più raramente, asma, rinite, lacrimazione, nausea, vomito, shock.

Trombocitopenia

Sono stati riportati casi di trombocitopenia in pazienti che ricevevano eparina sodica o calcica. (vedere avvertenze speciali).

Sebbene sia lieve e clinicamente non significativa è talvolta accompagnata da gravi complicazioni trombotiche e/o emboliche.

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 transiente, priapismo, iperlipidemia di rimbalzo alla sospensione della terapia.

Sono stati riportati anche rari casi di aumento delle transaminasi.

4.9. Sovradosaggio

Vedere posologia e modo di somministrazione: "Azione antagonista della protamina"

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà Farmacodinamiche

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., pur in grado di indurre effetti, non è impiegata per il rischio di emorragie intratessutali. 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^a e la 10^a ora.

Dopo somministrazione s.c. di una dose di 15000 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 alla 3^a ora, con valori di circa 0,5 U.I./ml che si mantengono a plateau fino alla 7^a ora circa; alla 12^a 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 $t_{1/2}$ 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.v. e 264.200 U.I./Kg 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

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Miscele di TROMBOLISIN con soluzioni di altri farmaci, possono dar luogo a precipitati ed a perdita di attività. L'eparina non va somministrata nelle stesse fiasche da infusione contenenti antibiotici tipo penicillina, tetraciclina, eritromicina; né sostanze psicotrope tipo clordiazepossido o clorpromazina; né emulsioni di grasso.

6.3. Validità

60 mesi.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto a confezionamento integro correttamente conservato.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5. Contenitore e confezioni

Astuccio contenente 10 Siringhe preriempite in vetro neutro di tipo I da 12.500 U.I./0,5 ml

6.6. Istruzioni per l'uso

Non sono necessarie particolari istruzioni per l'uso

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMA GROUP S.r.l., Via Strampelli 18, 63047 San Benedetto del Tronto (AP)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“12.500 U.I./0,5 ml soluzione iniettabile in siringhe preriempite per uso sottocutaneo”
10 siringhe preriempite A.I.C. n. 032938033

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

11.10.1999

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2011

Agenzia Italiana del Farmaco