

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ECASOLV "12500 U.I./0,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- Una siringa preriempita da 0,5 ml contiene:
Principio attivo: Eparina calcica (purificata da EDTA) 12.500 U.I.
Per gli eccipienti vedere par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita per uso sottocutaneo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Secondo prescrizione medica.

Quando si somministra eparina sodica o calcica a dose anticoagulante, il loro dosaggio deve 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 deve essere ridotta o, se del caso, l'eparina deve essere sospesa (Vedi "Speciali avvertenze 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 5000 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 U.I. 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.

Modo di somministrazione

Procedere con l'iniezione nel tessuto cellulare sottocutaneo, preferibilmente nei glutei o nella regione della cresta iliaca (osso dell'anca), sia a destra che a sinistra.

Introdurre l'ago interamente, perpendicolarmente e non tangenzialmente, nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. Mantenere la plica durante tutta la durata dell'iniezione.

Al termine dell'iniezione, non strofinare, ma operare una modica pressione sulla sede. Non procedere con l'iniezione se l'introduzione dell'ago ha causato un forte dolore, che sta a significare lesione di un vaso. In tal caso ritirare l'ago e praticare l'iniezione dal lato opposto.

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 possono essere condotti ad appropriati intervalli i test di coagulazione con il tempo di coagulazione del sangue intero ed il tempo di tromboplastina parziale attinto (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 15000 unità die per l'eparina sodica);

- con uno stato emorragico non controllato: qualora sia associato a coagulazione intravasale disseminata (CID), 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.

durante il periodo di attività terapeutica delle antivitamine K.

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

Il trattamento di persone anziane, di soggetti con una storia di allergia o con insufficienza epatica o renale richiede una sorveglianza particolare.

Emorragie

Possono avvenire in qualunque distretto dell'organismo in pazienti che ricevono eparina sodica o 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 o immediatamente dopo: a) rachicentesi o anestesia spinale; 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. (vedere paragrafo 4.2).

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 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 da 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 in questi casi l'impiego 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 sodica o calcica deve essere sospesa. Una conta piastrinica deve essere 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.

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 e 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 (abituamente 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.

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 devono 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 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 PTT) 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, tetracicline, nicotina, glucocorticoidi, penicilline, fenotiazine, antistaminici possono parzialmente ridurre l'azione anticoagulante dell'eparina.

Miscele di **Ecasolv** con soluzioni di altri farmaci possono dar luogo a precipitati e a perdita di attività.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Ecasolv deve essere usato sotto sorveglianza medica particolare durante la gravidanza, specialmente nell'ultimo trimestre e nell'immediato periodo post-partum.

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

Ecasolv non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

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 la 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 e breve termine;
- c) *emorragie retroperitoneali*

In ogni caso di emorragia non minore la terapia eparinica non 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 reazioni 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 ed orticaria e, più raramente, asma, rinite, lacrimazione, nausea e vomito, shock.

Trombocitopenia

Sono stati riportati casi di trombocitopenia in pazienti che ricevevano eparina sodica o calcica (vedi "Avvertenze speciali").

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

Dopo la 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione

4.9 Sovradosaggio

Vedi paragrafo 4.2 "Azione antagonista della protamina".

In caso di sovradosaggio la neutralizzazione della eparinemia si ottiene immediatamente per mezzo di una iniezione endovenosa di solfato di protamina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antitrombotici

Codice ATC: B01AB01

Ecasolv, soluzione di eparina calcica (purificata da EDTA), inibisce le reazioni che conducono alla coagulazione ematica ed alla formazione di coaguli di fibrina, sia in vitro che in vivo. Ecasolv presenta vari punti di attacco nel sistema coagulativo. Piccole quantità di Ecasolv in combinazione con AT III (cofattore eparinico) possono inibire il processo trombotico inattivando il Fattore X e inibendo la conversione di protrombina in trombina. Una volta che il processo trombotico si è invece sviluppato, dosi maggiori di Ecasolv possono inibire il processo di ulteriore coagulazione inattivando la trombina e prevenendo la conversione di fibrinogeno in fibrina. Ecasolv può inoltre inibire l'attivazione del fattore stabilizzante la fibrina (Fattore XIII), prevenendo così la formazione di un coagulo di fibrina stabilizzato. Ecasolv, soluzione concentrata di eparina calcica permette il trattamento eparinico per via sottocutanea, in quanto tale preparazione non favorisce fuoriuscita di ione calcio dai vasi, essendone satura. Ciò consente di rispettare l'integrità dei vasi capillari e permette un assorbimento graduale lento, determinando una eparinemia

durevole ed efficace senza picchi eccessivi o flessioni improvvise. L'effetto si manifesta 30' circa dopo l'iniezione e si mantiene, quando la posologia è adeguata, per circa 12 ore. Ecasolv esercita gli effetti specifici del suo principio attivo sui processi emocoagulativi in misura qualitativamente e quantitativamente sovrapponibile all'attività del sale sodico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Un'iniezione sottocutanea di 15.000 U.I. di eparina calcica comporta il raggiungimento di una eparinemia di 0,2 U.I./ml (quindi già efficace) tra il 15° e il 30° minuto. La concentrazione in eparina cresce progressivamente fino alla terza ora e si stabilizza intorno alle 0,5 U.I./ml tra la terza e la settima ora. In seguito l'eparinemia decresce progressivamente per giungere, alla dodicesima ora, ad un valore di circa 0,15 U.I./ml ancora in grado, in molti casi, di indurre lo stato di ipocoagulabilità ricercato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità di Ecasolv è bassa. La DL50 per somministrazione e.v. nel topo è risultata di circa 270.000 U.I./kg e nel ratto di circa 240.000 U.I./kg. Con la somministrazione sottocutanea del farmaco non si è invece registrata mortalità sia nel topo che nel ratto, a tutte le dosi saggiate, fino a circa 500.000 U.I./kg. Le prove di tossicità subcronica (4 settimane nel coniglio) hanno dimostrato che Ecasolv è ben tollerato fino a dosi superiori a 3000 U.I./kg e.v.; le prove di tossicità cronica (180 giorni, 500-1500 U.I./kg s.c. nel ratto) non hanno evidenziato sintomi di intolleranza diversi da quanto rilevato nei controlli. Inoltre Ecasolv non influisce sulla gravidanza e sul prodotto del concepimento nel ratto e nel coniglio fino a dosi di 2000 U.I./kg per via s.c..

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipiente: acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Astuccio contenente 10 siringhe preriempite, in vetro neutro, da 0,5 ml (12.500 U.I.) pronte per l'uso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SF Group Srl
Via Tiburtina 1143 – 00156 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“12500 U.I./0,5 ml soluzione iniettabile” 10 siringhe preriempite 0,5 ml
A.I.C. 024939148

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1.4.1989 / 12.03.2013

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO