

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

ATEROCLAR 5000 U.I./1 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo o intramuscolare.

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: Eparina sodica 5000 U.I.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo o intramuscolare.

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 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 paragrafo 4.4).

MODALITA' DI RIEMPIMENTO DELLA SIRINGA

Accertarsi che il contenuto della fiala non sia raccolto nel collo: in questo caso trasferirlo sul fondo scuotendo ripetutamente la fiala e mantenendola successivamente in posizione eretta per almeno 30" al fine di consentire la completa raccolta del liquido sul fondo.

Quindi operare come segue:

- rompere la fiala
- aspirare con l'ago innestato sulla siringa evitando la formazione di bolle d'aria.

Qualora queste si producano:

- 1) porre la siringa in posizione verticale con l'ago rivolto in alto
- 2) aspirare un'ulteriore quantità d'aria
- 3) percuotere leggermente e ripetutamente la siringa con un'unghia in modo da far raccogliere tutta l'aria nella parte superiore della siringa
- 4) far fuoriuscire l'aria.

TECNICA DELL'INIEZIONE

L'iniezione, utilizzando una siringa da 1 ml graduata in decimi ed un ago da 45/100 di spessore e 10 mm di lunghezza, deve essere realizzata nel tessuto cellulare sottocutaneo, preferibilmente nei glutei o nella regione della cresta iliaca, sia a destra che a sinistra.

L'ago deve essere introdotto interamente, perpendicolarmente e non tangenzialmente, nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore.

La plica deve essere mantenuta durante tutta la durata della iniezione. Se l'introduzione dell'ago ha determinato dolore vivo (lesione di un vaso), ritrarlo e praticare l'iniezione dal lato opposto.

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.

4.3. Controindicazioni

L'eparina sodica non deve essere usata in pazienti:

- con accertata ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi 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 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.
- accidenti cerebrovascolari emorragici.
- durante il periodo di attività terapeutica delle antivitamine K.

L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata nei pazienti che ricevono eparina a dosi anticoagulanti.

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 e di donne in gravidanza 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 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 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 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/ mm³, 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 protrate.

Diminuita sensibilità all'eparina: Una diminuita sensibilità all'eparina sodica 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 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 (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 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 farmaci ed altre forme di interazione

Anticoagulanti Orali

L'eparina sodica 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'ibuprofene, 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.

4.6. Gravidanza e allattamento

L'eparina, non oltrepassando la barriera placentare, non ha attività teratogena. Ciò nonostante va usata con particolare prudenza durante la gravidanza (specie nell'ultimo trimestre e in donne incinte affette da epatopatia) e subito dopo il parto.

Il farmaco non viene escreto nel latte materno.

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

ATEROCLAR 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:

- 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.
- Emorragia ovarica (corpus luteum) si è sviluppata in donne in età fertile in terapia anticoagulante a lungo o a breve termine.
- 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, e 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. (vedere paragrafo 4.4). 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.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio la neutralizzazione della eparinemia si ottiene immediatamente per mezzo di una iniezione endovenosa di solfato di protamina (1 mg di solfato di protamina neutralizza circa 100 unità di eparina).

Vedere paragrafo 4.2 "Azione antagonista della protamina".

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotico – Codice ATC: B01AB01

ATEROCLAR è un prodotto a base di eparina sodica a basso dosaggio.

Della eparina sono ben note l'azione stimolante la fibrinolisi e quella chiarificante plasmatica.

Quest'ultima si realizza per attivazione di un fattore, la beta-lipoproteinlipasi, la cui disponibilità in corso di malattia aterosclerotica appare diminuita.

Le azioni chiarificante e fibrinolitica dell'eparina si manifestano a dosaggi inferiori rispetto a quelli generalmente richiesti per una terapia anticoagulante.

Ciò spiega perché, sempre più frequentemente, si utilizzano "low doses" di eparina nella prevenzione o nella terapia degli stati trombotici ed iperdislipidemici senza, di norma, alcun rischio di ipocoagulabilità.

ATEROCLAR offre quindi nella patologia dislipidemica e nelle sue complicanze vascolari, nella malattia tromboembolica conclamata e nelle situazioni a rischio trombofilico, il vantaggio di una contemporanea attività chiarificante plasmatica e fibrinolitica. Variando, infatti, opportunamente gli schemi posologici, in funzione delle necessità individuali, si può spaziare dall'effetto preventivo a quello terapeutico sulla patologia tromboembolica e, innalzando le dosi, a quello più strettamente anticoagulante.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Per svolgere la sua azione l'eparina va iniettata; per via orale è inattiva. L'area di distribuzione dell'eparina è limitata al plasma. Essa non attraversa le sierose né la barriera placentare e non passa nel latte materno.

L'emivita dell'eparina è di circa 90 minuti nei soggetti normali, più breve in caso di malattia tromboembolica. L'eliminazione del farmaco è per la maggior parte urinaria.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche su diverse specie animali hanno dimostrato che l'eparina sodica è ben tollerata, non è teratogena né mutagena. La DL₅₀ alla 96^a ora: i.p. = 5 g/kg pari a 750.000 U.I.; i.v.0,4 g/kg pari a 60.000 U.I.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Non è previsto che Ateroclar venga miscelato nella stessa siringa con altre sostanze.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale da 1 ml in vetro scuro.

Astuccio di 10 fiale -

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biologici Italia Laboratories s.r.l. via Filippo Serpero, 2 20060 Masate Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 022891028.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del...

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).