

**SOSEFLUSS 12.500 U.I./0.5 ml soluzione iniettabile s.c.  
Eparina calcica**

**COMPOSIZIONE**

**SOSEFLUSS 12500 U.I./0,5 ml**

Ogni siringa preriempita contiene:

**Principio attivo:** Eparina calcica (purificata da EDTA) 12500 U.I.

**Eccipiente:** Acqua per preparazioni iniettabili

**FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

Astuccio da 10 siringhe preriempite da 0,5 ml pari a 12.500 U.I./-siringa preriempita

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Antitrombotico

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22 - 00040 Pomezia (RM)

**PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE**

Special Product's Line S.p.A. - Via Campobello, 15 - 00040 Pomezia (RM)

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa ed arteriosa.

**CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità all'eparina o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Malattie emorragiche (tranne che nella fase iniziale delle coagulopatie da consumo).

Periodo di attività terapeutica delle antivitamine K.

Ipertensione grave.

Lesioni emorragiche: ulcera peptica, retinopatie, sindromi emmorroidarie, traumi recenti specialmente a carico del Sistema Nervoso Centrale, minaccia d'aborto.

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 come il tempo di coagulazione del sangue intero e 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 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.

### **PRECAUZIONI D'USO**

Data la natura stessa del farmaco, il rischio di emorragia va sempre considerato nei pazienti in terapia con eparina, tenendo conto che la complicazione è dovuta per lo più a sovradosaggio o all'eventuale presenza di fattori predisponenti (vedi controindicazioni). Sorvegliare in modo particolare, il trattamento di persone anziane, di soggetti con allergie, con una insufficienza epatica o renale, dei pazienti con catetere a permanenza. Nei pazienti con precedenti anamnestici di reazioni allergiche è consigliabile saggiare la reattività del soggetto, iniettando una dose test di 1000 U.I. di eparina.

Tale raccomandazione è raccomandata anche nei pazienti con infarto miocardico acuto in terapia concomitante con **SOSEFLUSS** e acido acetilsalicilico.

**SOSEFLUSS** deve essere usato con cautela durante la gravidanza, specialmente nell'ultimo trimestre e nell'immediato periodo post-partum (non sussistono effetti sul bambino, in quanto il prodotto non oltrepassa la barriera placentare e non viene escreto nel latte materno). Il suo uso è controindicato nella minaccia d'aborto.

Prima di utilizzare **SOSEFLUSS** insieme ad altri farmaci disciolti nello stesso liquido per infusione, verificarne la compatibilità (vedi avvertenze).

In caso di trattamento eparinico a dosi anticoagulanti evitare la somministrazione intramuscolare di farmaci.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o epidurale, 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 della 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.

## **INTERAZIONI**

E' stata descritta una resistenza all'effetto dell'eparina durante infusione, in unità coronarica, di nitroglicerina (diminuzione dell'effetto sui test di coagulazione di circa il 50%). L'uso associato di eparina e farmaci agenti sulla aggregazione piastrinica (soprattutto acido acetilsalicilico e ticlopidina) e sulla coagulabilità del sangue, deve essere attuato solo con molte cautele, in quanto essi potenziano, reciprocamente, l'azione antiaggregante ed anticoagulante.

### 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 embridazione della terapia eparinica con quella anticoagulante orale. Si raccomanda grande attenzione clinicolaboratoristica (valutazione frequente di PT e a 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'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.

## **AVVERTENZE SPECIALI**

Miscele di eparina calcica 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.

### **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 emofialiche 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 **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'intervento 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 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/mm<sup>3</sup>), 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/mm<sup>3</sup>, 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 somministrazione protratta.

### **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 miocardio, cancro, carenza di antitrombina III e nei pazienti post-chirurgici.

## **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

### Posologia

Secondo prescrizione medica.

### Modalità per l'utilizzo della siringa preriempita.

Togliere la guaina protetti-ago.

Procedere all'iniezione.

### Tecnica dell'iniezione.

L'iniezione, utilizzando la siringa da 1 ml graduata, 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 dell'iniezione. Al termine dell'iniezione, non strofinare, ma operare una modica pressione sulla sede.

Sopraspedere all'iniezione se l'introduzione dell'ago ha determinato dolore vivo, che sta a significare lesione di un vaso.

In tal caso ritirare l'ago e praticare l'iniezione dal lato opposto.

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. (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 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.

### **SOVRADOSAGGIO**

In caso di sovradosaggio può verificarsi un incidente emorragico. Se questo si verifica entro 6 ore dall'ultima iniezione di **SOSEFLUSS**, occorre iniettare endovena 3 ml di solfato di protamina all'1% (pari a 30 mg). Poiché esso neutralizza solo l'eparina circolante e non quella depositata in sede di iniezione, sarà opportuno ripetere l'iniezione endovena di 2 ml fra l'8<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> ora.

Se l'incidente emorragico si verifica dopo la 6<sup>a</sup> ora dall'iniezione di **SOSEFLUSS**, è sufficiente iniettare endovena 2 ml di solfato di protamina all'1 % (pari a 20 mg).

**Vedi paragrafo " Azione antagonista della protamina"**

## **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: il sanguinamento gastro-enterico o urinario durante la terapia anticoagulante può 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 sovradosaggio).

### 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 mite, 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 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.

**Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.**

**E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.**

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

## **SCADENZA E CONSERVAZIONE:**

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.  
Il periodo di validità si intende per il prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato

**ATTENZIONE:** non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

**Revisione del Foglio Illustrativo da parte del Ministero della Salute  
Giugno 2007**

Agenzia Italiana del Farmaco