

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Heparina LEO 25000 U.I./5 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injetável contém 5000 U.I. de heparina sódica.

Excipiente(s) com efeito conhecido

álcool benzílico – 10 mg/ml

para-hidroxibenzoato de metilo – 1 mg/ml

para-hidroxibenzoato de propilo – 0.2 mg/ml

sódio – 6,5 mg/ml (sob a forma de cloreto de sódio e citrato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A heparina está indicada para a profilaxia e tratamento da trombose venosa e da embolia pulmonar; tratamento do enfarte de miocárdio e embolia arterial; para prevenir a coagulação em cirurgia arterial e cardíaca e para a prevenção da trombose cerebral. Pode também empregar-se como anticoagulante nas transfusões sanguíneas, circulação extracorporeal, processos de diálise e para fins laboratoriais.

4.2 Posologia e modo de administração

A heparina administra-se por via intravenosa ou subcutânea. Devido à alta incidência de hematomas não se aconselha a injeção intramuscular. O aumento do tempo de coagulação manifesta-se logo a seguir à administração e dura 4 a 6 horas após a injeção intravenosa e cerca de 8 horas após a injeção subcutânea.

Hemodiálise:

Normalmente são necessárias 7.500 a 12.500 U.I. (sem conservantes) por diálise.

Administração intravenosa:

5.000 a 10.000 U.I. de 4 em 4 horas, quer por injeção quer por perfusão contínua diluída em cloreto de sódio ou dextrose. A dose deve ser ajustada, de acordo com os resultados dos testes de coagulação efetuados momentos antes de cada administração. O tempo de coagulação deve ser 2 a 3 vezes o valor determinado nas provas.

Administração subcutânea (dose terapêutica):

A administração subcutânea de 10.000 U.I. deve praticar-se 8 horas depois de aplicada uma injeção intravenosa inicial de 5.000 U.I.

Dose profilática:

Devem dar-se 5.000 U.I. por via subcutânea 2 a 6 horas do pré-operatório e cada 8 a 12 horas do pós-operatório durante 10 a 14 dias ou até que o doente se movimente.

Enfarte do miocárdio:

5.000 U.I., por via subcutânea, de 12 em 12 horas, começando dentro das 12 horas seguintes ao aparecimento do primeiro sinal de enfarte do miocárdio.

Cirurgia do coração aberto:

Operações de menos de 2 horas, 120 U.I./kg/hora.

Para intervenções de duração mais longa deverá administrar-se 1 vez e meia esta dose. Para cada 450 ml de sangue utilizado são necessárias 2.000 U.I..

Os períodos de tratamento variam entre 10 e 14 dias na profilaxia peri-operatória e durante 6 semanas no tratamento de uma trombose estabelecida.

Prevê-se que a heparina desaparecerá da corrente sanguínea 4 horas depois da injeção intravenosa de 5.000 U.I., e 6 a 8 horas depois da administração de 10.000 U.I. e 15.000 U.I., respetivamente.

Nos estados que necessitem de grandes quantidades de heparina, tal como no by-pass cardiopulmonar, deve empregar-se a heparina sem conservante. Se não se puder dispor de heparina sem conservante, deve utilizar-se a solução mais concentrada de heparina (25.000 U.I./ml) para minimizar a quantidade de conservante administrado.

Utilização em crianças:

Perfusão intravenosa contínua: administrar uma dose inicial de 75 UI/kg durante 10 minutos seguido de uma dose de manutenção de 28 UI/kg/hora em crianças com menos de 1 ano e 20 UI/kg/hora em crianças com mais de 1 ano.

O tratamento deve ser monitorizado através da determinação do APTT. A dose pediátrica deve ser ajustada de forma a manter um APTT em 60-85 segundos.

Posologia em pessoas idosas

As mulheres de certa idade têm maior tendência para hemorragias podendo pois ser necessária uma redução da dose de acordo com os ensaios de coagulação, mas para fins profiláticos, raras vezes é indicado modificar a dose.

Utilização durante a gravidez

Tratamento da trombose venosa profunda e embolismo pulmonar

O tratamento padrão deve ser descontinuado 24 horas antes do momento esperado do parto (em mulheres com elevado risco de TVP recorrente – 4 a 6 horas antes do parto).

Prevenção do tromboembolismo venoso

Inicialmente é por norma adequada a dose subcutânea padrão de 5.000 UI a cada 8-12 horas, mas poderá ser necessário administrar doses até 10.000 UI a cada 12 horas no terceiro trimestre. É aconselhável a monitorização através da determinação do APTT.

Grávidas com próteses de válvulas cardíacas

Em grávidas com próteses de válvulas cardíacas recomenda-se durante a gravidez a administração subcutânea duas vezes dia de doses de heparina ajustadas de forma a manter os valores do APTT com pelo menos o dobro do controlo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História ou atual trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II) (ver secção 4.4).

Hemorragia major ativa e fatores de risco para hemorragia major.

Endocardite séptica.

A anestesia loco-regional está contraindicada em procedimentos cirúrgicos eletivos em doentes que estejam a receber tratamento com heparina. Para além disso, está contraindicada a inserção de cateter epidural em doentes a receber doses de tratamento de heparina. A remoção ou manipulação de um cateter epidural apenas deve ser efetuada quando os benefícios compensem os riscos (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ter-se precaução quando a Heparina for administrada a doentes com risco de hemorragia (ver secção 4.3).

A combinação com medicamentos que afetem a função plaquetária ou o sistema de coagulação deve ser evitada ou cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.5).

Em doentes submetidos a anestesia peridural ou espinal ou punção espinal, o uso profilático de heparina pode estar raramente associado a hematoma epidural ou espinal, resultando em paralisia prolongada ou permanente. O risco está aumentado pelo uso de cateter peridural ou espinal para anestesia, pelo uso concomitante de medicamentos que afetem a hemóstase, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores plaquetários ou anticoagulantes, e por punção traumática ou repetida.

Devem ser considerados o perfil do doente e as características do produto na decisão do intervalo que decorre entre a última administração de heparina em doses profiláticas (≤ 15.000 UI/dia) e a colocação ou remoção de um cateter peridural ou espinal. A colocação ou remoção de um cateter peridural ou espinal não deve ser permitida até que decorram 4 a 6 horas da última administração de heparina e a dose subsequente não deve ser administrada antes de ter passado, pelo menos, 1 hora do procedimento. Para doses de tratamento (> 15.000 UI/dia), a colocação ou remoção do cateter peridural ou espinal não deve ser permitida até que decorram 4 a 6 horas da última administração intravenosa de heparina ou 8 a 12 horas após a última administração subcutânea de heparina. A readministração deve ser atrasada até que o procedimento cirúrgico esteja finalizado ou tenha passado, pelo menos, 1 hora.

Se o médico decidir administrar anticoagulação no contexto de uma anestesia peridural ou espinal, deve efetuar-se uma vigilância extrema e monitorização frequente, de forma a detetar quaisquer sinais ou sintomas de insuficiência neurológica, como dor lombar, défice sensorial e motor (dormência e fraqueza nos membros inferiores) e disfunção do intestino e bexiga. Os enfermeiros devem ser treinados para a deteção destes sinais e sintomas. Os doentes devem ser instruídos no sentido de informarem de imediato o enfermeiro ou médico se ocorrer algum destes efeitos. Se se suspeitar de sinais ou sintomas de hematoma espinal, deve ser realizado um diagnóstico urgente e tratamento que inclua descompressão da espinal medula.

A heparina não deve ser administrada por injeção intramuscular devido ao risco de hematoma. Devido ao risco de hematoma, devem evitar-se injeções intramusculares concomitantes.

Devido ao risco de trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II), deve efetuar-se contagem de plaquetas antes do início do tratamento e periodicamente após o tratamento. A Heparina LEO deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II) (ver secções 4.3 e 4.8). a contagem de plaquetas normalizará em 2 a 4 semanas após descontinuação.

As heparinas de baixo peso molecular não devem ser utilizadas como alternativa à heparina, em caso de trombocitopenia induzida por heparina (tipo II).

Os medicamentos à base de heparina podem causar a supressão da secreção renal de aldosterona, resultando em hipercaliemia (ver secção 4.8). Os fatores de risco são diabetes mellitus, falência renal crónica, terapêutica concomitante com medicamentos que elevem o potássio plasmático e uso prolongado de heparina (ver secção 4.5).

Em doentes em risco, os níveis de potássio devem ser medidos antes de iniciar o tratamento com Heparina LEO, devendo ser monitorizados regularmente. A hipercaliemia relacionada com heparina é, geralmente, reversível após descontinuação do tratamento, embora possam ter de ser consideradas outras abordagens se o tratamento com heparina for considerado fundamental (ex: diminuição da ingestão de potássio, interrupção de outros tratamentos que possam afetar o equilíbrio do potássio).

Este medicamento contém álcool benzílico, metil e propilhidrobenzoato e sódio. O metil e propilhidroxibenzoato podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas) e, exceccionalmente, broncoespasma.

Este medicamento contém 10 mg/ml de álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada com acontecimentos adversos graves e morte em recém-nascidos (“síndrome de gasping”) e não deve usado em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade). A quantidade mínima de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade é desconhecida. Devido ao risco aumentado de acumulação, este medicamento não deve ser utilizado durante mais do que uma semana em crianças pequenas (menos do que 3 anos de idade).

Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Este medicamento contém 6,5 mg/ml de sódio, o que é menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio” para doses até 3,5 ml (o correspondente a 17500 UI de heparina sódica).

Este medicamento contém 33 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,7 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.”

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O efeito anticoagulante da Heparina LEO pode ser potenciado pela administração concomitante de outros medicamentos que afetem o sistema de coagulação, como inibidores da função plaquetária (ex: ácido acetilsalicílico, outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), agentes trombolíticos, antagonistas da vitamina K, proteína C ativada e inibidores diretos da trombina. Estas associações devem ser evitadas ou cuidadosamente monitorizadas (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O tratamento anticoagulante em mulheres grávidas requer o envolvimento de um especialista.

Um grande número de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 resultados de gravidez) indicam que não existir malformações ou toxicidade feto/neonatal associadas à heparina.

A heparina não atravessa a placenta e pode ser utilizada em todos os trimestres da gravidez, se clinicamente necessária.

Deve ser tomada precaução em relação ao risco de hemorragia, especialmente durante o parto e anestesia epidural (ver secções 4.3 e 4.4).

Devido ao risco de hematoma espinal, as doses de tratamento de heparina estão contraindicadas em doentes submetidos a anestesia neuraxial (ver secção 4.3). Assim, a anestesia epidural em mulheres grávidas deve ser sempre atrasada até pelo menos 4 a 6 horas após a administração intravenosa do último tratamento de heparina, e 8 a 12 horas após a administração subcutânea do último tratamento de heparina. No entanto, as doses profiláticas podem ser utilizadas desde que se permita um intervalo de 4 a 6 horas entre a última administração de heparina e a colocação de agulha ou cateter (ver secção 4.4).

A Heparina LEO contém álcool benzílico que pode acumular-se e causar acidose metabólica. Este conservante pode atravessar a placenta.

Amamentação

A heparina não é excretada no leite humano e pode ser utilizada durante a amamentação.

A Heparina LEO contém álcool benzílico que pode acumular-se e causar acidose metabólica.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos para a heparina no que diz respeito à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da Heparina LEO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A estimativa de frequência dos efeitos indesejáveis baseia-se numa análise conjunta de dados de estudos clínicos e notificação espontânea.

As reações adversas mais frequentemente relatadas são hemorragia e eritema.

A hemorragia pode estar presente em qualquer órgão e apresentar diferentes graus de severidade (ver secção 4.4). Podem ocorrer complicações quando são administradas doses elevadas. Embora hemorragias major sejam pouco frequentes, em alguns casos, foi relatada incapacidade permanente ou morte.

A trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II) é pouco frequente, mas é bem conhecida a sua relação com a heparina. A trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II) manifesta-se em 5 a 14 dias após a administração da primeira dose. Para além disso, foi descrito um rápido início em doentes previamente expostos à heparina. A trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II) pode estar associada a trombose venosa e arterial. A heparina deve ser descontinuada em todos os casos de trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II) (ver secção 4.4).

Em casos raros, a heparina pode causar hipercaliemia devido a hipoaldosteronismo. Os doentes em risco incluem os que sofrem de diabetes mellitus e insuficiência renal (ver secção 4.4).

Os efeitos indesejáveis encontram-se enumerados por classes de sistemas de órgãos MedDRA e os efeitos indesejáveis individuais estão listados começando pelos mais frequentemente relatados. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
Muito raras	$< 1/10.000$

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes:	Trombocitopenia, incluindo trombocitopenia não imune associada à heparina (tipo I)
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	Reação anafilática Trombocitopenia induzida pela heparina (tipo II) Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes:	Hipercaliemia
Vasculopatias	
Frequentes:	Hemorragia Hematoma
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Eritema
Pouco frequentes:	Necrose da pele Erupção cutânea* Urticária Prurido *Foram relatados vários tipos de erupção cutânea, como eritematosa, generalizada, macular, maculopapular, papular e prurítica.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	Osteoporose (relacionada com tratamentos prolongados)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Reação no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Aumento das transaminases
Pouco frequentes:	Tempo de tromboplastina parcial prolongado além da margem terapêutica

População pediátrica

O perfil de segurança observado é semelhante em crianças e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A hemorragia é a complicação principal que pode surgir com uma sobredosagem.

As heparinas são rapidamente eliminadas, pelo que a descontinuação do tratamento é suficiente no caso de hemorragias minor.

Hemorragias graves podem requerer a administração do antídoto sulfato de protamina. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.3.1.1- Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos. Anticoagulantes. Heparinas, código ATC B01AB01 HEPARINA

A heparina sódica, princípio ativo da Heparina LEO, é uma substância heterogénea que se encontra normalmente combinada com proteínas em muitos tecidos animais.

A origem da Heparina LEO é a mucosa intestinal do porco.

As propriedades anticoagulantes da heparina foram descritas pela primeira vez em 1961 e durante as últimas décadas tem sido largamente usada no tratamento e prevenção das perturbações tromboembólicas bem como anticoagulante nas transfusões sanguíneas, na circulação extra-corporal nos processos de diálise e para fins laboratoriais.

Modo de ação

A heparina atua como anticoagulante natural impedindo a coagulação do sangue “in vivo” e “in vitro”. A administração contínua de heparina em doses terapêuticas aumenta o tempo de coagulação, o tempo de trombina e a primeira fase do tempo de protrombina.

O aumento do tempo de coagulação é proporcional à dose administrada. Em doses terapêuticas, regra geral, o tempo de hemorragia não é afetado.

Na maioria dos casos, baixas doses de heparina não influenciam o tempo de coagulação.

A heparina atua em vários pontos do sistema normal da coagulação. Pequenas quantidades de heparina em associação com a antitrombina III (cofator da heparina) podem evitar o desenvolvimento de um estado hipercoagulável por inativação do Fator X ativado, impedindo a conversão da protrombina em trombina (princípio da profilaxia com doses baixas). Uma vez que exista estado hipercoagulável, grandes quantidades de heparina em combinação com a antitrombina III, podem inibir o processo da coagulação inativando a trombina, impedindo a conversão do fibrinogénio em fibrina (princípio da dose terapêutica).

A heparina também evita a formação de um coágulo de fibrina insolúvel ao inibir a ativação do fator estabilizador da fibrina.

Para além das suas propriedades anticoagulantes, tem também algum efeito depurador sobre a lipémia, acelerando o metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos.

A heparina não exerce atividade fibrinolítica, por isso não provoca a lise dos coágulos já existentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O aumento do tempo de coagulação dado pela heparina torna-se aparente imediatamente após administração e dura 4 a 6 horas após injeção intravenosa e durante 8 horas após injeção subcutânea.

A heparina, ou os seus fragmentos anticoagulantes, não são absorvidos pelo trato gastrointestinal. Deve ser, pois, administrada por injeção intravenosa ou subcutânea.

A semi-vida da heparina em voluntários normais é de aproximadamente 1,5 horas, mas varia em proporção com a dose. O volume de distribuição da heparina é de 0,007 l/kg, a depuração plasmática é de 0,5 a 0,6 ml/min/kg, sendo menor com o aumento da dosagem. A semi-vida de eliminação não está bem definida mas pensa-se que a heparina é transferida para alguns espaços extravasculares, provavelmente o sistema reticuloendotelial.

A semi-vida diminui em doentes com embolia pulmonar.

Nas doenças hepáticas alguns investigadores referem o aumento da semi-vida em doentes com cirrose avançada, enquanto outros referem que há redução da semi-vida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos relevantes para o prescritor adicionais aos que já estão incluídos em outras secções deste RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Álcool benzílico
Para-hidroxibenzoato de metilo
Para-hidroxibenzoato de propilo
Citrato de sódio
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídico (para ajuste de pH).

6.2 Incompatibilidades

Devido ao risco de incompatibilidades físico químicas, a heparina não deve ser misturada com outros fármacos na mesma seringa.
Há relatos de incompatibilidade da heparina em solução aquosa com certas substâncias, como por exemplo alguns antibióticos, hidrocortisona, fenotiazinas, analgésicos narcóticos e alguns anti-histamínicos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Foi demonstrada a estabilidade química e física, durante a utilização, até 28 dias a 30 °C

Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o produto pode ser armazenado no máximo durante 28 dias a 30 °C. Outros períodos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro incolor (resistência hidrolítica grupo I), com a capacidade de 5 ml; tampa de borracha fixada por cápsula de alumínio; rotulados.
Cada embalagem contém 50 frascos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55 DK2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8790311 - 50 unidade(s), solução injetável, 25000 U.I./5 ml, Frasco para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de setembro de 1991

Data da última renovação: 16 de maio de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO