

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE:

EPSOCLAR 5.000 U.I./1 ml Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo o endovenoso

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml Soluzione per infusione endovenosa

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml Soluzione per infusione endovenosa

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml Soluzione iniettabile per infusione endovenosa

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPSOCLAR 5.000 U.I./1 ml: ogni fiala contiene: Eparina sodica 5.000 U.I.

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml: ogni fiala o flacone da 5 ml contiene: Eparina sodica 25.000 U.I.

1 ml di soluzione contiene:

principio attivo: eparina sodica 5000 U.I.

Eccipienti con effetti noti:

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo od endovenoso (fiale da 1 ml)

Soluzione per infusione endovenosa (fiale da 5 ml)

Soluzione per infusione endovenosa (1 flacone da 5 ml)

Soluzione iniettabile per infusione endovenosa (10 flaconi da 5 ml)

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

- Profilassi del tromboembolismo arterioso e venoso
- Trattamento del tromboembolismo venoso e arterioso.
- Circolazione extracorporea ed emodialisi

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Profilassi del tromboembolismo arterioso e venoso

- *Profilassi perioperatoria*

Dose iniziale di 5.000 UI per via sottocutanea 2 h prima dell'intervento seguita da 5.000 UI ogni 8-12 ore per almeno 7 giorni o fino a quando il paziente non riprende la deambulazione

- *Profilassi in pazienti non chirurgici*

La stessa dose si utilizza in caso di profilassi in pazienti non chirurgici ad alto rischio.

La scelta di somministrazione ogni 8 o 12 ore deve tenere in considerazione il rischio tromboembolico ed il rischio di sanguinamento del singolo paziente.

- *Circolazione extracorporea (bypass cardiopolmonare)*

300 UI/Kg per via endovenosa, da modificare per mantenere l'Activated Clotting Time (ACT) nell'intervallo 400-500 secondi.

- *Emodialisi*

Dose iniziale di 1000-5000 UI per via endovenosa seguita da 1000-2000 UI/h, da modificare in base alle necessità.

#### *Monitoraggio:*

Non è richiesto un monitoraggio di routine.

### **Trattamento del tromboembolismo arterioso e venoso**

#### *Dose iniziale:*

80 U/kg e.v. in bolo oppure

5.000 UI come iniezione endovenosa in bolo (10.000 UI in caso di grave embolia polmonare)

- *Dose di mantenimento:*

18 U/kg/h in infusione endovenosa continua (range tra 1000 UI e 2000 U/h), da modificare in base alla risposta oppure 1.000UI/h in infusione continua

- *Schemi di trattamento alternativi*

Iniezione intermittente endovenosa: 10.000 UI e.v. in bolo seguite da 5000-10.000 UI e.v. ogni 4-6 ore.

Iniezione intermittente sottocutanea: dose iniziale di 333 U.I/kg seguita da 250 UI/Kg ogni 12 h (range 10.000 UI-20.000 UI) o 8000-10000 UI ogni 8 h.

#### **Monitoraggio:**

Quando si somministra eparina sodica a dose anticoagulante, il dosaggio deve essere determinato sulla base di test della coagulazione. Il test più comunemente usato è il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT). L'aPTT dei pazienti in trattamento deve essere mantenuto ad un valore pari a 1.5-2.5 volte i valori normali. Si raccomanda un monitoraggio regolare dei valori di aPTT, possibilmente su base giornaliera.

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 (vedere paragrafo 4.4).

### **Popolazioni speciali**

#### *Popolazione pediatrica*

### **Profilassi del tromboembolismo arterioso e venoso**

Non sono disponibili raccomandazioni circa la posologia.

### **Trattamento del tromboembolismo arterioso e venoso**

Dose iniziale: 50 UI/kg come iniezione endovenosa in bolo

Dose di mantenimento: 15-25 UI/kg/ora in infusione endovenosa continua,  
oppure 100 UI/kg e.v. ogni 4 ore come iniezione intermittente;  
oppure 250 UI/kg ogni 12 ore per via sottocutanea.

#### **Monitoraggio:**

Quando si somministra eparina sodica a dose anticoagulante, il dosaggio deve essere aggiustato sulla base dei valori di aPTT.

I bambini più piccoli possono richiedere dosaggi e velocità di infusione più elevati per ottenere livelli di anticoagulazione e prolungamenti del aPTT uguali a quelli di bambini di età maggiore.

#### ***Anziani***

Possono essere necessari dosaggi più bassi, a causa di un aumentato rischio di sanguinamento.

#### **Monitoraggio:**

Quando si somministra eparina sodica a dose anticoagulante, le dosi devono essere adeguate in accordo ai valori di aPTT.

#### ***Modo di somministrazione***

Per via endovenosa mediante infusione continua o iniezione intermittente, oppure mediante iniezione per via sottocutanea.

Poiché gli effetti di eparina sodica sono a breve termine, la somministrazione mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea è da preferirsi rispetto all'iniezione endovenosa intermittente.

#### **4.3. Controindicazioni**

L'eparina sodica non deve essere usata in pazienti:

- Con accertata ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Con grave trombocitopenia o disturbi accompagnati da diatesi emorragica,
- Con patologie epatiche, renali o pancreatiche gravi.
- Nei quali i test di coagulazione non possano essere condotti ad appropriati intervalli (esclusivamente per i dosaggi terapeutici)
- Con coagulazione intravasale disseminata (CID) attribuibile a trombocitopenia indotta da Eparina
- Con accidenti cerebrovascolari emorragici
- Con lesioni organiche a rischio di sanguinamento, quali ulcere gastriche e/o intestinali, emorragia cerebrale, aneurisma, neoplasia cerebrale.
- Con trauma o interventi chirurgici al sistema nervoso centrale, agli occhi o alle orecchie
- Con retinopatia o emorragia del corpo vitreo
- Con endocardite infettiva.
- 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 per l'uso**

##### **Tracciabilità**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Si deve prestare particolare attenzione nei seguenti casi:

- sospette neoplasie con tendenza all'emorragia
- alcolismo cronico
- pazienti anziani: può essere necessaria una riduzione della dose, particolarmente nelle donne che sono a maggior rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.2)
  - pazienti con anamnesi di reazioni da ipersensibilità all'eparina a basso peso molecolare
  - pazienti a rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.3). Le emorragie possono verificarsi in qualunque distretto dell'organismo. Un inspiegabile calo dell'ematoцитro, una caduta della pressione arteriosa, o qualsiasi altro segno o sintomo non attribuibile ad altre cause deve far sospettare un evento emorragico. L'eparina sodica deve essere usata con estrema cautela in patologie nelle quali vi sia rischio di emorragie. Alcune di tali condizioni sono:

##### **Cardiovascolari:**

- endocardite batterica sub-acuta,
- ipertensione non controllata dalla terapia antiipertensiva.

*Ematologiche:*

- sindromi emofiliche o carenza di fattori della coagulazione,
- trombocitopenia,
- trombocitopatie
- alcune porpore vascolari emorragiche (tipo malattia di Rendu-Osler).

*Gastrointestinali:*

- ulcera peptica,
- esofagiti o gastriti erosive,
- malattia infiammatoria intestinale in fase attiva,
- drenaggio continuo dello stomaco o del piccolo intestino.

*Chirurgiche:*

durante e immediatamente dopo:

- rachicentesi o anestesia spinale o
- interventi chirurgici maggiori a carico del cervello, della colonna vertebrale o dell'occhio.

*Epatiche:*

- malattie epatiche con alterazioni dei parametri della coagulazione e/o varici esofagee o gastropatia da ipertensione portale a rischio emorragico elevato,

*Altre:*

- minaccia d'aborto.
- durante il ciclo mestruale
- periodo post-parto.
- trattamento concomitante con farmaci fibrinolitici o anticoagulanti orali, con farmaci inibitori dell'aggregazione piastrinica, con farmaci antinfiammatori non-steroidi e/o antagonisti del recettore della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.5);

In ogni caso di emorragia 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 4.9).

Occorre fare attenzione ed evitare il rischio di lesioni in pazienti sottoposti a terapia con eparina.

#### Iperpotassiemia

L'eparina sodica può sopprimere la secrezione surrenale di aldosterone, causando iperpotassiemia. Fattori di rischio sono rappresentati dal diabete mellito, dall'insufficienza renale cronica, da una preesistente acidosi metabolica, da elevati livelli di potassio prima del trattamento, da una terapia concomitante con farmaci che aumentano i livelli plasmatici di potassio e dall'uso di eparina a lungo termine (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti a rischio, i livelli plasmatici di potassio devono essere misurati prima di iniziare la terapia con eparina e ad intervalli regolari durante il trattamento, in particolare se la terapia viene somministrata per più di 7 giorni.

#### Test di coagulazione

Quando si somministra eparina sodica a dosi anticoagulanti, il dosaggio deve essere regolato effettuando frequenti test di coagulazione. Se i risultati dei 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 (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.

#### *Trombocitopenia da eparina (HIT)*

La trombocitopenia è una complicazione nota della terapia con eparina sodica e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente HIT.

Nel 10 - 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 viene proseguita.

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 (HITT), 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, ictus e a volte morte.

Perciò, la somministrazione di eparina sodica deve 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 per la quale era stato iniziato il trattamento in corso, per un suo peggioramento o per la comparsa di un nuovo fenomeno trombotico, deve essere intrapresa, dopo sospensione dell'eparina, con un anticoagulante alternativo. In questi casi l'impiego di eparine a basso peso molecolare è rischioso per la possibile cross reattività, così come l'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 deve essere sospesa immediatamente.

La conta piastrinica deve essere effettuata nei pazienti che ricevono un trattamento con eparina per più di 5 giorni e il trattamento deve essere interrotto immediatamente in caso di trombocitopenia.

La HIT o la HITT possono manifestarsi fino a diverse settimane dopo l'interruzione della terapia; pertanto, i pazienti che manifestano trombocitopenia o trombosi dopo l'interruzione del trattamento devono essere valutati per il manifestarsi di HIT o HITT.

Nel caso in cui queste condizioni siano sospette o confermate interrompere la terapia ed utilizzare un trattamento anticoagulante alternativo. Non riprendere il trattamento, particolarmente entro 3 – 6 mesi dalla diagnosi e fintanto che il paziente risulti positivo ad anticorpi anti-HIT.

#### *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 del miocardio, cancro, carenza di antitrombina III congenita o acquisita e nei pazienti post-chirurgici. L'eparina non deve essere somministrata per via intramuscolare, a causa del rischio di ematomi (vedere paragrafo 4.8).

A causa dell'aumentato rischio di sanguinamento, deve essere prestata particolare attenzione in caso di concomitante somministrazione di farmaci per via intramuscolare.

#### *Anestesia spinale o peridurale*

Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o peridurale, ad analgesia epidurale o a puntura lombare, la profilassi con 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 punture spinali traumatiche o 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 eparina non frazionata.

Di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 12 ore dall'ultima somministrazione profilattica di eparina non frazionata. Le dosi successive non devono essere somministrate prima che siano trascorse almeno 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" deve essere fatta alla massima distanza possibile (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 deve 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 iniziatoun trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

Non è strettamente necessario, come nella terapia con dicumarolo, monitorare la terapia eparinica con esami di laboratorio; ad ogni modo, per il controllo, basta determinare il tempo di coagulazione in provetta (Lee White) e non occorre la determinazione della protrombinemia.

Dati limitati riferiti a singoli casi clinici hanno evidenziato una possibile associazione tra l'utilizzo di eparina e l'alterazione dei test di funzionalità tiroidea (es. falsi livelli elevati di T3 e T4).

Data l'origine animale dell'eparina, nei pazienti con precedenti anamnestici di reazioni allergiche è consigliabile saggiare la reattività del soggetto iniettando una dose-test di 1.000 unità di eparina.

### **Epsoclar contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 millimole di sodio (23 mg) per fiala e flacone, cioè essenzialmente "senza sodio"

## **4.5. Interazioni con altri medicinali e 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 embriacazione 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, fibrinolitici ed altri medicinali associati a rischio di sanguinamento*

L'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non steroidei (fenilbutazone, ibuprofene, indometacina, ketorolac, diclofenac), i farmaci con effetto antiaggregante piastrinico (ticlopidina

clopidogrel, sulfpirazone), le cefalosporine (cefaclor, cefixime, ceftriaxone, cefamandolo, cefoperazone) il destrano, il dipiridamolo, l'idrossiclorochina, i farmaci fibrinolitici (streptochinasi, urochinasi, alteplase), i derivati cumarinici, gli antagonisti del recettore per la glicoproteina IIb/IIIa (eptifibatide, abciximab), l'epoprostenolo o altri farmaci che interferiscono con l'aggregazione piastrinica (principale difesa emostatica del paziente eparinizzato) possono indurre sanguinamento e devono essere utilizzati con molta cautela nei pazienti trattati con eparina sodica, soprattutto se a dosi anticoagulanti. *Nitroglicerina per via endovenosa*

La somministrazione endovenosa di nitroglicerina può provocare un'attenuazione significativa dell'effetto dell'eparina (riduzione del tempo di tromboplastina parziale aPTT). In seguito alla sospensione della somministrazione di nitroglicerina, può verificarsi un aumento improvviso dell'aPTT. Nei pazienti sottoposti ad infusione concomitante di nitroglicerina sono richiesti uno stretto monitoraggio dell'aPTT e l'aggiustamento della dose di eparina.

#### *Farmaci che aumentano i livelli sierici di potassio*

È richiesto un monitoraggio medico particolarmente attento in caso di uso concomitante di farmaci che aumentano i livelli sierici di potassio quali ACE-inibitori, sartani, diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio, beta-bloccanti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altre interazioni*

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

#### *Test di funzionalità tiroidea*

Durante la terapia con eparina, i test di funzionalità tiroidea possono risultare alterati (ad es. falsi livelli elevati di T3 e T4) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

L'eparina non attraversa la barriera placentare. Non vi sono state segnalazioni che colleghino la somministrazione di eparina durante la gravidanza a malformazioni. Ciononostante, l'innocuità di impiego in gravidanza non è stata completamente stabilita. In mancanza di dati sicuri, la decisione di usare eparina in gravidanza deve essere presa dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio nelle singole circostanze. Allattamento

L'eparina non è escreta nel latte materno.

#### *Fertilità*

Non ci sono dati disponibili relativi all'effetto di eparina sulla fertilità umana.

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

Epsoclar non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8. Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Non è stata finora dimostrata alcuna specifica tossicità dell'eparina.

#### Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o l'esperienza successiva alla commercializzazione sono riportate nell'elenco sottostante, suddivise per SOC (Classificazione Sistematico-Organica) secondo MedDRA e frequenze.

La frequenza delle reazioni avverse è classificata come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); molto raro ( $<$

1/10.000); non nota (la frequenza non può	Termine Preferito MedDRA	Frequenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Trombocitopenia eparino-indotta non immunitaria (conta delle piastrine 100.000-150.000/ $\mu$ L) senza trombosi	Non nota
	Trombocitopenia indotta dall'eparina (conta delle piastrine < 100.000/ $\mu$ L o rapida diminuzione nella conta delle piastrine <50% del valore basale) con trombosi arteriosa e venosa o <b>embolia</b>	Non nota
	Coagulazione intravascolare disseminata	Non nota
	Emorragia	Non nota
	Aumentata aggregazione piastrinica	Non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Irritazione in sede di iniezione	Non nota
	Eritema	Non nota
	Dolore lieve	Non nota
	Ematoma o ulcera in sede di iniezione	Non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Ipersensibilità (brividi, piressia, orticaria, asma, rinite, lacrimazione aumentata, nausea e vomito, prurito e bruciore ai piedi, ipotensione, vasospasmo, shock)	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Osteoporosi (dopo somministrazione terapeutica)	Non nota
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Necrosi cutanea	Non nota
	Alopecia	Non nota
	Ematoma	Non nota
	Petecchie	Non nota
	Porpora	Non nota
<i>Patologie endocrine</i>	Ipoaldosteronismo	Non nota
	Iperkaliemia	Non nota
	Acidosi metabolica (in particolare nei pazienti con danno renale e diabete mellito).	Non nota
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Iperlipidemia (di rimbalzo alla sospensione della terapia).	Non nota
<i>Disturbi neurologici</i>	Amnesia	Non nota
	Emorragia cerebrale	Non nota
	Ematoma intracranico extradurale	Non nota
	Ematoma subdurale spinale non traumatico	Non nota
	Emorragia ventricolare	Non nota
<i>Patologie epatobiliari</i>	Epatotossicità	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Broncospasmo	Non nota
	Edema polmonare	Non nota
	Emopneumotorace	Non nota
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Melenia	Non nota
<i>Esami diagnostici</i>	Aumento delle transaminasi	Non nota

	Aumento dei livelli di FT3 e FT4	Non nota
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Priapismo	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate:

*Trombocitopenia indotta da eparina*

Nei pazienti non sensibilizzati, la riduzione del numero delle piastrine inizia generalmente 6-14 giorni dopo l'inizio del trattamento. Nei pazienti sensibilizzati, invece, avviene entro alcune ore. L'effetto anticoagulante dell'eparina può essere ridotto (tolleranza all'eparina).

*Emorragia*

È stata riferita emorragia in particolare dalla pelle, dalle mucose, dalle ferite e dai tratti gastrointestinale e genito-urinario. L'emorragia è la principale complicanza che si può verificare durante il trattamento con eparina sodica, in particolar modo alle dosi anticoagulanti. Tempi di coagulazione al di sopra dell'intervallo terapeutico o emorragie minori 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 possono 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 maggiore la terapia eparinica dovrà essere interrotta e l'eparina ancora in circolo andrà neutralizzata mediante somministrazione di protamina (vedere paragrafo 4.9).

*Reazioni avverse in sede di iniezione*

Irritazione in sede di iniezione, eritema, lieve dolore, ematoma o ulcera 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 (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Ci si aspetta che frequenza, tipo e severità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica siano le stesse che negli adulti.

**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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazionireazioni-avverse>.

\*

#### **4.9. Sovradosaggio**

##### *Sintomi di sovradosaggio*

Sanguinamento, principalmente dalla cute e dalle mucose, dalle ferite, dal tratto gastrointestinale o genitourinario (epistassi, ematuria, melena, ematomi, petecchie). Un calo della pressione sanguigna o una riduzione dell'ematocrito possono essere segni di un'emorragia occulta.

##### *Terapia del sovradosaggio*

###### Sanguinamento minore:

Interruzione della terapia con eparina.

###### Emorragia grave:

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'注射. 1 mg e.v. neutralizza 100 UI di eparina presenti nel paziente. La dose di protamina che si deve somministrare per neutralizzare un bolo eparinico si riduce in proporzione al tempo trascorso dalla somministrazione del bolo (subito dopo il bolo il 100% della dose, dopo 30minuti il 50%). 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.

La somministrazione di protamina deve essere effettuata mediante infusione endovenosa lenta; non deve essere superata la dose di 50 mg in 10 minuti.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotico – codice ATC: B01AB01

L'eparina è il principale anticoagulante fisiologico dell'organismo prodotto dai mastociti. Essa ha proprietà di inibire la coagulazione del sangue "in vivo" e "in vitro" che si manifesta con un allungamento del tempo di coagulazione, mentre il tempo di sanguinamento rimane normale.

L'eparina agisce indirettamente mediante l'attivazione di un cofattore plasmatico, l'antitrombina III, una  $\alpha$  2 globulina che progressivamente inattiva molti fattori della coagulazione (XIIa, XIa, Xa, IXa, IIa e XIIIa). L'aggiunta di eparina accelera questa inattivazione fisiologica.

L'eparina interviene inoltre nel metabolismo lipidico favorendo l'attivazione di una lipasi lipoproteica a livello dei vari tessuti e delle pareti vasali; questo enzima idrolizza i trigliceridi dei chilomicroni e le lipoproteine a densità molto bassa, legate alle cellule endoteliali dei capillari, in acidi grassi non esterificati che sono poi metabolizzati dai tessuti extraepatici. Da ciò deriva la proprietà di chiarificare il plasma.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'eparina è attiva solo per via parenterale.

Somministrata per via venosa il suo effetto è immediato; per via intramuscolare l'effetto si manifesta dopo circa 15 minuti. Dopo somministrazione sottocutanea il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo circa 2-3h. L'azione anticoagulante dell'eparina scompare con una cinetica di primo ordine; l'emivita è in funzione della dose. Dopo un'iniezione endovenosa di 100, 400 e 800 UI/Kg, l'emivita dell'attività anticoagulante è di circa 1, 2 e 3 ore, rispettivamente.

L'eparina dopo l'iniezione si lega in gran parte alle proteine plasmatiche; non passa attraverso la placenta e non appare nel latte materno.

L'eparina è metabolizzata nel fegato per azione dell'enzima eparinasi e i prodotti del metabolismo

sono escreti con le urine. Se viene somministrata ad alte dosi, circa il 15% viene eliminata con le urine in forma ancora attiva.

### **5.3. Dati pre clinici di sicurezza**

La tossicità dell'eparina è estremamente bassa. La DL50 nel topo per via endovenosa è di 2 g/Kg. Nel coniglio la somministrazione endovenosa di 1 g/Kg risulta perfettamente tollerata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

EPSOCLAR 5.000 U.I./1 ml (fiale): acqua per preparazioni iniettabili

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml (fiale): acqua per preparazioni iniettabili

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml (flaconi): clorocresolo, acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

In assenza di informazioni specifiche sulla compatibilità, questo prodotto non deve essere miscelato con altri medicinali.

E' nota l'incompatibilità dell'eparina sodica con molte preparazioni iniettabili quali antibiotici, analgesici oppioidi e antistaminici.

Per i seguenti farmaci sono state riportate incompatibilità fisiche o fisico-chimiche con eparina: alopéridolo lattato, amikacina solfato, amiódarone cloridrato, aprotinina, clorpromazina cloridrato, ciprofloxacina lattato, cefaloridina, cisatracurio besilato, citarabina, dacarbazina, daunorubicina cloridrato, diazepam, doxorubicina cloridrato, droperidolo, eritromicina, gentamicina solfato, jaluronidasi, idrossizina cloridrato, idrocortisone sodio succinato, kanamicina solfato, labetololo cloridrato, levofloxacina, metotriperazina, analgesici narcotici, netilmicina solfato, nicardipina cloridrato, novobiocina sodica, petidina cloridrato, polimixina B solfato, proclorperazina, promazina cloridrato, prometazina cloridrato, streptomicina solfato, tobramicina solfato, triflupromazina cloridrato, vinblastina solfato, vinorelbina tartrato, viomicina solfato e, a seconda del diluente, con cefalotina sodica e vancomicina cloridrato. Risultati contrastanti sono stati riportati con ampicillina sodica, benzilpenicillina, dimenidrinato, meticillina sodica, ossitetracicline cloridrato, sulfafurazolo dietanolamina e tetracicline cloridrato.

La dobutamina cloridrato e l'eparina non devono essere miscelate o infuse attraverso la stessa via endovenosa, a causa del rischio di precipitazione.

Eparina e rateplasi sono incompatibili se combinate in soluzione.

### **6.3. Validità**

A confezionamento integro: Fiale/Flaconi: 3 anni

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Fiala in vetro bianco neutro serigrafato, con anello di prerottura; flacone in vetro bianco neutro chiuso con tappo perforabile in gomma clorobutilica e ghiera d'alluminio.

EPSOCLAR si presenta sotto forma di soluzione limpida, incolore o paglierina.

EPSOCLAR 5.000 U.I./1 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo o endovenoso: 10 fiale da 1 ml

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml soluzione per infusione endovenosa: 10 fiale da 5 ml

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml soluzione per infusione endovenosa: 1 flacone da 5 ml

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml soluzione iniettabile per infusione endovenosa: 10 flaconi da 5 ml

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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**

Pfizer Italia S.r.l. - Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EPSOCLAR 5.000 U.I./1 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo od endovenoso, 10 fiale da 1 ml: 030705014

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml soluzione per infusione endovenosa, 10 fiale da 5 ml: 030705026

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml soluzione per infusione endovenosa, 1 flacone da 5 ml: 030705038

EPSOCLAR 25.000 U.I./5 ml soluzione iniettabile per infusione endovenosa: 10 flaconi da 5 ml: 030705040

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Fiale: giugno 1995 / Flacone: agosto 1999 (confezione da 1) – settembre 2002 (confezione da 10)

### **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO:**