

Heptar®

(heparina sódica bovina)

Bula para paciente

Solução injetável

5.000UI/mL



Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Heptar®
(heparina sódica bovina)

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 5000 UI / mL. Embalagem contendo 50 frascos-ampola com 5 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Heptar® (heparina sódica bovina) contém:

heparina sódica bovina5.000 UI

excipientes q.s.p.1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, álcool benzílico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Heptar® (heparina sódica bovina) está indicado para o tratamento e profilaxia dos eventos e/ou fenômenos tromboembólicos em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico foi realizado com 110 pacientes com insuficiência renal crônica, adultos, de ambos sexos e que foram submetidos a sessões de hemodiálise 3 vezes por semana, os quais receberam Heptar® (heparina sódica bovina), na dose de 150 UI por kg de peso. Os pacientes foram avaliados e acompanhados clinicamente e laboratorialmente durante 12 sessões de hemodiálise com o objetivo de verificar a segurança do uso de Heptar® (heparina sódica bovina). Os parâmetros de avaliação foram:

- Curva de efeito farmacodinâmico (atividade) da heparina verificada pela dosagem dos marcadores TTPA e anti-Xa.
 - Eficácia na manutenção da coagulação sanguínea no período de hemodiálise nos seguintes aspectos: perda de sangue por coagulação do sistema; coagulação sanguínea (alterada) e perda do capilar venoso; trombo do capilar dialisador durante as 12 sessões de acompanhamento.
 - Segurança do uso do medicamento por meio do monitoramento dos eventos adversos como: aumento de hematócrito após as sessões de hemodiálise; presença de hematoma; trombocitopenia; febre; reações adversas; presença de sangramento durante e após a hemodiálise nas 12 sessões consecutivas.
- Os eventos adversos mais comuns foram hematúria com resolução espontânea, incidência de sangramento pouco significativa (3,63%), no grupo estudado não se observou plaquetopenia significativa com quadro clínico associado, não houve presença de reações alérgicas ao Heptar® (heparina sódica bovina). Desta forma o estudo com Heptar® (heparina sódica bovina) demonstrou eficácia e segurança tanto do ponto de vista clínico quanto laboratorial na indicação de manutenção da circulação sanguínea extracorpórea em pacientes com insuficiência renal crônica.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

Mecanismo de ação / Efeito: a heparina age pela ação da antitrombina III sobre vários fatores de coagulação ativados, incluindo a trombina (fator IIa) e os fatores IXa, Xa, XIa e XIIa. A inibição é dose/dependente. Com doses terapêuticas

normais a heparina tem um efeito inibitório sobre a trombina e o fator Xa. A inibição da trombina bloqueia a conversão do fibrinogênio em fibrina, bem como a inibição do fator Xa bloqueia a conversão da protrombina em trombina. Doses muito altas estão associadas com a redução da atividade de antitrombina III. A heparina também tem algum efeito sobre a função plaquetária, inibindo a formação de um coágulo de fibrina estável e também apresenta um efeito antilipidêmico. Ligação às Proteínas: a ligação às proteínas é elevada principalmente para lipoproteínas de baixa densidade, também é vinculada às globulinas e ao fibrinogênio. As proteínas muito básicas (protaminas) neutralizam sua ação.

A concentração eficaz é de cerca de $0,6 \pm 0,3$ UI/mL de plasma na terapêutica e a $0,05-0,2$ UI/mL de plasma na profilaxia. Uma vez que a heparina atua no sangue, a distribuição nos tecidos é praticamente destituída de importância clínica.

Biotransformação: a biotransformação ocorre por via hepática, no entanto, a principal via, é o sistema reticuloendotelial. O endotélio vascular e o sistema reticuloendotelial captam e provavelmente promovem a degradação de Heptar[®] (heparina sódica bovina).

Meia-vida: o $T_{1/2}$ de Heptar[®] (heparina sódica bovina) é de aproximadamente 1,5 horas. O tempo pode ser um pouco maior em pacientes com insuficiência renal, com comprometimento da função hepática ou obesidade, ou ser menor em pacientes com embolia pulmonar, infecções ou malignidade.

Início da ação: o início de ação por injeção direta intravenosa é imediata.

Eliminação: a eliminação de Heptar[®] (heparina sódica bovina) é renal e geralmente na forma de metabólitos. A heparina não é eliminada por processos dialíticos.

Precauções: pacientes com história de alergia, especialmente aqueles que são alérgicos a proteínas animais.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

A insuficiência hepática e/ou renal grave pode causar o acúmulo de heparina. O tempo de eliminação pode ser um pouco maior em pacientes com insuficiência renal, com comprometimento da função hepática, ou obesidade ou ser menor em pacientes com embolia pulmonar, infecções ou malignidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Heptar[®] (heparina sódica bovina) está contraindicado na diátese hemorrágica; nas hemorragias cerebrais; nas coagulopatias graves; na insuficiência hepática e renal grave; na hipertensão grave; em pacientes com úlceras; em presença de tumores malignos com permeabilidade capilar elevada do aparelho digestivo; na trombocitopenia; na endocardite bacteriana subaguda; a pacientes que foram submetidos a intervenções cirúrgicas oculares, do cérebro, ou da medula espinhal (alto risco de hemorragias tardias); aborto iminente e hipersensibilidade reconhecida à heparina.

RECOMENDA-SE CAUTELA QUANDO HEPARINA É UTILIZADA NO TERCEIRO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Especiais precauções devem ser tomadas quando da administração de Heptar[®] (heparina sódica bovina) em pacientes que apresentem algum sinal ou queixa de hepatopatia (com hipersensibilidade à heparina) ou após intervenções do fígado e vias biliares.

Os pacientes que desenvolvem trombocitopenia clinicamente relevante por ocasião da administração da heparina, com eventual tendência paradoxal para trombozes arteriais, podem receber administração de heparina convencional e de baixo peso molecular somente após testes de agregação plaquetária *in vitro*. Em caso de resultado positivo, Heptar[®] (heparina sódica bovina) está contraindicado. Na obtenção de um teste de agregação plaquetária *in vitro* negativo, caso a administração de heparina seja absolutamente necessária, esta poderá ser reiniciada independentemente de sua administração inicial, porém a quantidade de plaquetas deve ser monitorada.

Gestação: Categoria C.

A heparina não atravessa a placenta. Cautela é recomendada quando heparina é utilizada durante o último trimestre da gravidez ou durante o período pós-parto devido ao aumento do risco de hemorragia materna.

Ajustes de dosagem podem ser necessários devido à expansão do volume sanguíneo nos estágios de gravidez avançada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os estudos de toxicologia reprodutiva realizados com animais demonstraram que heparina sódica não causa malformações. Heptar[®] (heparina sódica bovina) não atravessa a barreira placentária, motivo pelo qual não é esperado efeito teratogênico em relação aos fetos humanos. Nos estudos clínicos não foram relatadas malformações, porém, ao contrário, o tratamento com anticoagulantes durante a gestação apresentou risco aumentado de nascimentos prematuros e de natimortos. Porém, caso a administração de heparina seja imprescindível durante a gravidez, esta poderá ser administrada (ver item Precauções). Heptar[®] (heparina sódica bovina) é contraindicado em caso de aborto iminente.

Especiais precauções devem ser tomadas quando da administração de Heptar[®] (heparina sódica bovina) em mulheres grávidas que apresentem algum sinal ou queixa de hepatopatia (com hipersensibilidade à heparina).

A menstruação normal não constitui contraindicação.

Tem sido relatado que pacientes sob heparinização podem desenvolver novas formações trombóticas em associação com a trombocitopenia, resultante de uma agregação plaquetária irreversível induzida pela heparina, conhecida por “Síndrome do Trombo Branco”. Este processo pode acarretar complicações tromboembólicas graves. Desta forma, a administração de heparina deverá ser imediatamente descontinuada se o paciente desenvolver novo quadro de trombose associado com trombocitopenia. Se a continuação da heparinoterapia for essencial, a administração de uma diferente fonte de heparina poderá ser iniciada após a comprovação *in vitro* do teste de agregação plaquetária. A contagem de plaquetas, entretanto, deverá ser monitorada.

Lactação

Heptar[®] (heparina sódica bovina) não foi estudado durante o período de lactação. No entanto dados da literatura informam que heparina não é excretada no leite materno. O alto peso molecular previne sua passagem para o leite materno. A heparina não é absorvida pelo trato gastrointestinal.

Pacientes idosos

Para pacientes com idade ≥ 65 anos devem ser seguidas as mesmas recomendações de pacientes adultos.

Pacientes diabéticos ou com insuficiência hepática e/ou renal

A insuficiência hepática e/ou renal grave pode causar o acúmulo de heparina. (ver item 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

Pode ocorrer hipercalcemia em pacientes diabéticos e/ou com insuficiência renal. (ver item 9.REAÇÕES ADVERSAS).

Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com Heptar[®] (heparina sódica bovina) deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.

Entretanto, o Heptar[®] (heparina sódica bovina) está contraindicado em pacientes com insuficiência hepática e renal grave. (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Heptar[®] (heparina sódica bovina) contém heparina sódica de origem bovina, e por esta razão possui algumas características diferentes das heparinas sódicas de origem suína. A principal delas é a diferente potência. Desta forma, é necessária atenção especial à dosagem. A posologia deve ser estabelecida com base nos resultados das provas de tempo de coagulação (tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de trombina).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer aumento de potência mediante o uso concomitante de salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), anticoagulantes orais, antagonistas de vitamina K, dextranos, dipiridamol, corticosteróides ou di-hidroergotamina, ou outros medicamentos que atuem na coagulação e agregação plaquetária, como, por exemplo, a ticlopidina. Em tratamento prolongado evitar o uso com corticóides.

A diminuição do efeito da heparina pode ocorrer em casos de administração concomitante de antihistamínicos, digitálicos, tetraciclina e por doses excessivas de administração de nitroglicerina como também de nicotina.

Recomenda-se preparar Heptar[®] (heparina sódica bovina) com as seguintes soluções para infusão: glicose a 5% e a 10%, cloreto de sódio a 0,9%, e solução de Ringer. Se possível, não misturar Heptar[®] (heparina sódica bovina) com outras substâncias medicamentosas. O uso de Heptar[®] (heparina sódica bovina) pode ocasionar aumento transitório de

transaminases hepáticas (AST, ALT), hipercalcemia e trombocitopenia. A elevação do cálcio sérico pode estar mais relacionada ao uso crônico da heparina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar à temperatura ambiente entre 15°C e 30°C. Proteger da luz.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de preparada, a solução de infusão pode ser utilizada em 24 horas.

A solução contida nos frascos-ampola de Heptar[®] (heparina sódica bovina) é incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo correto do preparo, manuseio e aplicação:

Recomenda-se preparar Heptar[®] (heparina sódica bovina) com as seguintes soluções para infusão: glicose a 5% e a 10%, cloreto de sódio a 0,9%, e solução de Ringer. Se possível, não misturar Heptar[®] (heparina sódica bovina) com outras substâncias medicamentosas.

Diluição

Após preparo, manter temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e protegido da luz por 24 horas.

Quando administrado por infusão recomenda-se verter o recipiente que contém a solução diluída, com frequência, para homogeneizar a infusão.

Vias de administração:

Heptar[®] (heparina sódica bovina) é recomendado para uso intravenoso (em injeções diretas ou em infusão).

POSOLOGIA

A posologia de Heptar[®] (heparina sódica bovina) deve sempre ser ajustada e titulada às circunstâncias especiais de cada paciente (tipo e evolução da patologia, peso corpóreo, idade do paciente e efeitos secundários, etc). É necessária atenção especial à dosagem, pois com uma posologia demasiadamente baixa o processo trombótico pode continuar a progredir com o risco de uma embolia grave. A posologia deve ser estabelecida com base nos resultados das provas de tempo de coagulação (tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de trombina) que permitem também determinar a hora da próxima dose de heparina, quando esta for administrada por via intravenosa e de forma repetida, ou segundo um esquema posológico. A experiência clínica demonstrou que a posologia de heparina pode variar, segundo as indicações. Em pacientes com insuficiência funcional renal, o tratamento com Heptar[®] (heparina sódica bovina) deve ser instituído levando-se em consideração as provas de tempo de coagulação (TCA).

Hemodiálise

A dose de Heptar[®] (heparina sódica bovina) varia largamente, pois depende dos resultados dos testes de coagulação, do peso corpóreo, do volume de circulação extracorpóreo. No início da sessão de hemodiálise os pacientes geralmente recebem uma dose de ataque de heparina, seguida de infusão contínua via a linha de acesso para o circuito extracorpóreo até aproximadamente 1 hora antes do término da diálise. Um estudo demonstrou que a dose de 150UI/kg demonstrou efetividade clínica e segurança nos pacientes submetidos à hemodiálise.

Controle do tratamento pela heparina

É prudente que se monitore o tratamento com Heptar[®] (heparina sódica bovina), quando usada de forma terapêutica (plena). Recomenda-se medição de TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada) a cada 6 horas após início da terapia com

Heptar[®] (heparina sódica bovina) até estabilização e depois uma vez ao dia, preferencialmente no mesmo horário. Recomenda-se ainda realização de coagulograma, hematócrito e pesquisa de sangue oculto nas fezes, periodicamente, durante a terapia com Heptar[®] (heparina sódica bovina). A princípio não há necessidade de controle laboratorial durante uso profilático de Heptar[®] (heparina sódica bovina), ficando a critério médico a solicitação de exames laboratoriais de controle nesses casos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Frequente

($\geq 1/100$)

Eritema, hematoma subcutâneo, irritação e úlcera no local da aplicação da injeção, trombocitopenia induzida pela heparina, dor de cabeça leve a moderada.

Pouco frequente

($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)

Hematúria, alopecia, hipersensibilidade.

Raro

($< 1/1000$)

Fenômenos tromboembólicos (Síndrome do Trombo Branco), anafilaxia, fenômenos hemorrágicos graves, priapismo, elevação de transaminases, hipercalcemia, osteoporose.

A tolerabilidade geral e local ao Heptar[®] (heparina sódica bovina) é geralmente adequada. Ocasionalmente, podem ocorrer hemorragias durante o tratamento com heparina, por exemplo, hematúria, hematomas subcutâneos nos pontos de injeção ou dependendo da extensão podem ocorrer, às vezes, lesões. Por este motivo, antes de cada injeção de Heptar[®] (heparina sódica bovina) é preciso pesquisar cuidadosamente o eventual aparecimento de sangramentos na região da cirurgia, ao nível das lojas renais e no local de aplicação, bem como a presença de hematomas nos pontos de pressão (região glútea, costas). Para evitar hemorragias, não se recomenda administrar injeções IM durante o tratamento anticoagulante. Em compensação não há objeções a outras medicações por administração subcutânea e ainda menos por via intravenosa. Sangramentos insignificantes, em especial pequenos hematomas, não constituem motivo obrigatório de interrupção do tratamento com heparina. Conforme o caso pode-se admitir a redução da dose. Diante de hemorragias moderadas, recomenda-se cessar a administração da heparina e esperar a remissão do efeito. Em casos excepcionais, suspende-se o tratamento e neutraliza-se o efeito da heparina ainda circulante pela administração do cloridrato de protamina. (ver item 10.SUPERDOSE).

Em casos muito raros observaram-se reações de hipersensibilidade (eritema, asma brônquica, febre medicamentosa, colapso, espasmos vasculares) devidas provavelmente à natureza macromolecular da heparina. Quando se suspeita de hipersensibilidade ao medicamento, pode-se administrar uma pequena quantidade antes de injetar a primeira dose.

A alopecia que pode surgir depois do tratamento pela heparina é transitória e espontaneamente reversível.

Algumas vezes observou-se uma diminuição transitória do número de plaquetas, mas sem importância para a hemostasia. Em raras ocasiões observou-se trombocitopenias importantes ao fim de uma a três semanas de tratamento com tendência paradoxal a tromboes arteriais. Neste caso, o tratamento com heparina deve ser imediatamente interrompido. Com a suspensão do tratamento o número de plaquetas retorna à normalidade. Em casos raros, trombocitopenia clinicamente significativa associada com trombose (a chamada “síndrome do trombo branco”), com complicações tromboembólicas graves podem ocorrer 1-3 semanas após o início do tratamento (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Se eventualmente ocorrer tal complicação, a heparina deverá ser interrompida imediatamente. A terapia trombolítica deve ser considerada.

Após tratamento de vários meses com heparina observaram-se casos isolados de osteoporose. Também em casos raros foi observado aumento temporário das transaminases.

Pode ocorrer hipercalcemia em pacientes diabéticos e/ou com insuficiência renal.

Em casos mais raros, foi relatado priapismo decorrente da administração de Heptar[®] (heparina sódica bovina).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose de Heptar[®] (heparina sódica bovina) pode provocar hemorragias. As medidas a serem tomadas caso ocorra hemorragia consistem em: redução da dose, interrupção do tratamento e, em casos graves, neutralização com protamina 1000 UI.

Ação antagonista do cloridrato de protamina 1000 UI:

O cloridrato de protamina 1000 UI inativa rapidamente a heparina; 1000 UI de protamina inativa 1000 UI de Heptar[®] (heparina sódica bovina). A quantidade necessária de protamina depende da concentração de heparina circulante no sangue, ou seja, da dose administrada e do tempo transcorrido após a administração da injeção.

Caso a concentração de heparina não seja conhecida, recomenda-se inicialmente não administrar mais do que 1000 UI de protamina, injetando-se lentamente por via intravenosa. A administração da protamina deve ser interrompida ao normalizar-se o tempo de trombina, a fim de se evitar um excesso de protamina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.0124

Farm. Resp. subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/04/2021.

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi - SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br



PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014	0493321144	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Solução injetável 5.000 UI/mL
14/11/2018	1085052180	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento; 4. Contraindicações; 5. Advertências e precauções; Dizeres Legais	VPS	Solução injetável 5.000 UI/mL
NA	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Solução injetável 5.000 UI/mL