



HEPAMAX-S®

Blau Farmacêutica S.A.
Solução injetável
5.000 U.I./mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**HEPAMAX-S®**
heparina sódica suína**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável contendo 5.000 UI de heparina sódica suína em cada mL.
Embalagens contendo 1, 25 e 100 frascos-ampola de 5,0 mL e 10,0 mL ou 1, 25 e 100 ampolas de 5,0 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA.**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola ou ampola contém

heparina sódica suína.....25.000
U.I.
excipientes (cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, álcool benzílico e água para injetáveis) q.s.p.....5,0
mL

Cada frasco-ampola contém

heparina sódica suína.....50.000
U.I.
excipientes (cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, álcool benzílico e água para injetáveis) q.s.p.....10,0
mL

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Hepamax-S® está indicado para evitar a formação de coágulos sanguíneos em pacientes com insuficiência renal em tratamento de hemodiálise.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico randomizado, aberto, cruzado e comparativo com duração total de 5 semanas com o objetivo de avaliar a eficácia e tolerabilidade de HEPAMAX-S® após administração subcutânea em 24 voluntários saudáveis, pela demonstração do aumento do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e também pelo monitoramento de eventos adversos, Hepamax-S® demonstrou ser tão eficaz e seguro quanto o comparador, obtendo uma média de valor de TTPa (R) entre 1,0 e 1,25 no tempo 0 (T0) e mantendo-se elevado entre 1 a 5 horas após a administração subcutânea com média entre 1,25 e 1,8.

(*Sendo que R = valor de TTPa do indivíduo dividido pela média de um pool de 5 ou mais resultados).

Estudo Clínico de Eficácia e Tolerabilidade Clínica, do produto Hepamax-S® produzido pelo Laboratório Blau Farmacêutica S/A. HEPARIBLAU0504.

Em estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, comparativo realizado com o objetivo de avaliar o desempenho clínico e a segurança de Hepamax-S® em pacientes portadores de IRC (insuficiência renal crônica) em programa de hemodiálise (três vezes por semana, mostrou que para os parâmetros estudados (atividade anti-Fxa e TTPa, volume do filtro capilar, formação de fibrina no capilar), Hepamax-S® foi eficaz e não inferior ao medicamento referência usado como comparador, na prevenção de trombos no circuito de diálise. Dos 56 pacientes que participaram do estudo, 28 foram tratados com Hepamax-S® e 28 tratados com o comparador. Ambos os medicamentos se mostraram igualmente seguros, se considerados a perda de sangue durante a diálise, reações alérgicas, febre e surgimento de hematomas, antes, durante e após a diálise e ocorrência de plaquetopenia após o procedimento dialítico. Ambas as medicações foram administradas em 12 sessões consecutivas de diálise.

Estudo Clínico para avaliação da eficácia e segurança do produto Hepamax-S® do Laboratório Blau Farmacêutica S/A. HEPBLA0108.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

Hepamax-S® é uma mistura de ésteres polissulfúricos de um mucopolissacarídeo. A heparina age como anticoagulante ao inibir a antitromboplastina, através da antitrombina e atua indiretamente sobre vários fatores ativadores da coagulação, como a trombina (fator IIa) e fatores IXa, Xa, XIa e XIIa, mediante a formação de um complexo com a antitrombina III, induzindo uma troca conformacional em sua molécula. A inibição do fator Xa ativado interfere na produção de trombina e, desta forma, inibe várias ações da trombina na coagulação. Ao inativar a trombina, a heparina evita a conversão do fibrinogênio em fibrina e reduz a extensão do trombo. A heparina promove, além disso, aumento da hidrólise dos triglicérides, dos quilomicrons e das VLDL, através da liberação e estabilização de lipases-lipoprotéicas presentes nos tecidos. A heparina pode ser administrada por via parenteral (intravenosa ou infusão venosa) ou por via subcutânea. Quando administrada por via intravenosa a ação é imediata.

Propriedades farmacocinéticas**Absorção**

Após administração intravenosa, a disponibilidade do medicamento é imediata, não ocorrendo processo de absorção.

Distribuição

Sua distribuição nos tecidos não é de grande importância clínica, pois a heparina atua diretamente no sistema sanguíneo, com uma ampla ligação às proteínas plasmáticas principalmente às lipoproteínas de baixa densidade, globulinas e fibrinogênio. A concentração eficaz é de cerca de 0,6 ± 0,3 U.I./mL de plasma na terapêutica e a 0,05 - 0,2 U.I./mL de plasma na profilaxia.

Metabolismo

Seus metabólitos são inativos e a biotransformação é hepática.

A meia-vida biológica é de 1 hora com 100 U.I./kg e de 2,5 horas com 400 U.I./kg. Pode ser maior em pacientes com insuficiência renal, disfunção hepática e obesidade e diminuir em pacientes com embolismo pulmonar e infecções.

Administrada de forma intermitente, o efeito anticoagulante ocorre dentro de 5 a 10 minutos após a injeção e permanece aproximadamente por 3 horas e as injeções devem ser repetidas a cada 4 - 6 horas.

Eliminação

É renal sob a forma de metabólitos.

O tratamento com heparina é geralmente controlado com o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). A dose é considerada adequada se o TTPa estiver 1,5 a duas vezes acima do valor normal ou se o tempo de coagulação do sangue total situar-se 2,5 a três vezes acima do valor controle. O tratamento com doses baixas (5.000 U.I., de 8 a 12 horas), não necessita de controle laboratorial, uma vez que o TTPa não é prolongado.

As doses máximas de heparina prolongam o tempo parcial de tromboplastina, o tempo de trombina, o tempo de coagulação do sangue total e o tempo de coagulação ativa do sangue total.

Toxicologia

Toxicologia aguda: para ratos a DL₅₀ por via oral é de 779.000 U.I./kg, via subcutânea DL₅₀ 46.715 U.I./kg e intravenosa a DL₅₀ é de 39.1821 U.I./kg

Toxicologia crônica: os ratos não evidenciaram sinais de toxicidade após um mês de administração da heparina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hepamax-S® é contraindicado em pacientes com tendências hemorrágicas pré-existentes (hemofilia, púrpura, icterícia, perda sanguínea pós-operatória, trombocitopenia, etc), aborto iminente, endocardite bacteriana subaguda, afecções ulcerosas, tumores malignos com permeabilidade capilar elevada do aparelho digestivo, insuficiência hepática, cirurgias oculares, neurocirurgias ou cirurgias da medula espinhal, hipertensão arterial grave, insuficiência renal, cirurgia das vias urinárias, durante e imediatamente após neurocirurgias, hipersensibilidade à heparina e choque.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência renal.

Não há contraindicações relativas a faixa etária para o uso de Hepamax-S®.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devem ser tomadas algumas precauções ao administrar Hepamax-S® (heparina sódica suína) em pacientes que apresentem algum sinal ou queixa de hepatopatia (com hipersensibilidade a heparina) ou após intervenções da próstata, fígado e vias biliares.

Os pacientes que desenvolvem trombocitopenia com tendência a trombozes arteriais, pela administração da heparina, podem receber heparina convencional e de baixo peso molecular somente após testes de agregação plaquetária *in vitro*. Em caso de resultado positivo, Hepamax-S® (heparina sódica suína) está contraindicado. Nestes casos, se a administração de heparina for absolutamente necessária, a mesma poderá ser reiniciada independentemente de sua administração inicial, após a obtenção de um teste negativo de agregação plaquetária *in vitro*, porém a quantidade de plaquetas deve ser monitorada.

A heparina deve ser utilizada com muita cautela em pacientes com risco de valvulopatias, endocardite bacteriana subaguda, púrpura vascular, hemofilia.

Pacientes sob tratamento com heparina podem apresentar hemorragia em qualquer parte do corpo.

Qualquer alteração nos exames de sangue (hematócrito) ou uma queda inexplicada da pressão arterial deve ser comunicada ao médico.

Há relatos de ocorrência de trombocitopenia em cifras variáveis de 0 a 30%. Casos de trombocitopenia discreta (contagem superior a 100.000 plaquetas/mm³) podem permanecer estáveis ou mesmo serem revertidos com a continuação do tratamento. Se a contagem de plaquetas for inferior a 100.000/mm³ ou se houver o aparecimento de trombose recorrente deve-se suspender a administração da heparina.

Também podem ocorrer hemorragias em caso de lesões ulcerativas gastrintestinais e durante ou imediatamente após anestesia na coluna, grandes cirurgias especialmente, do cérebro, coluna e olhos.

Resistência à heparina

Constatou-se um aumento de resistência à heparina em casos de febre, trombose, tromboflebite, infecções com tendência à trombose, infarto do miocárdio, câncer e em pacientes no pós-operatório.

Gravidez e lactação

Os estudos de toxicologia reprodutiva realizados com animais demonstraram que heparina sódica não causa malformações. A heparina sódica não atravessa a barreira placentária motivo pelo qual não é esperado efeito teratogênico em relação aos fetos humanos. Nos estudos clínicos não foram relatadas má formações, porém, ao contrário, o tratamento com anticoagulante durante a gestação apresentou risco aumentado de nascimentos prematuros e de natimortos. Porém, caso a administração de heparina seja imprescindível durante a gravidez, a mesma poderá ser administrada. A heparina sódica é contraindicada em caso de aborto iminente.

Precauções especiais devem ser tomadas quando há administração de heparina sódica em mulheres grávidas que apresentem algum sinal ou queixa de hepatopatia (com hipersensibilidade à heparina) ou após intervenções do fígado e vias biliares.

A heparina sódica não é excretada pelo leite. Portanto, não há risco aumentado durante a lactação.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Pacientes idosos

Pode haver um maior risco de sangramento em pacientes acima de 75 anos de idade.

Pacientes pediátricos

A heparina demonstrou ser eficaz em crianças e nas doses eficazes não provocou efeitos secundários ou outros problemas diferentes dos observados em adultos.

Pacientes diabéticos ou com insuficiência hepática e/ou renal

A insuficiência hepática e/ou renal grave pode causar o acúmulo de heparina.

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

Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com heparina sódica deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.

Entretanto, a heparina sódica está contraindicada em pacientes com insuficiência hepática e renal grave.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É possível a ocorrência de potencialização recíproca com salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides, anticoagulantes orais, antagonistas de vitamina K, dextranos, dipiridamol, corticosteróides ou diidroergotamina 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 anti-histamínicos, digitálicos, tetraciclina e em relação aos abusos de administração de nitroglicerina como também de nicotina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade dos frascos-ampola de 5 mL: 36 meses a partir da data de fabricação.

Prazo de validade dos frascos-ampola de 10 mL: 24 meses a partir da data de fabricação.

Prazo de validade das ampolas de 5 mL: 24 meses a partir da data de fabricação.

Após a diluição, as soluções para infusão possuem validade até 24 horas, se conservados em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

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.

Características físicas e organolépticas

Solução injetável clara e límpida.

Hepamax-S® (heparina sódica suína) após a diluição apresenta-se na forma líquida de coloração clara, livre de fragmentos.

Verifique se há presença de alguma substância no interior dos frascos-ampola e das ampolas que possa comprometer a eficácia e segurança do medicamento.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para evitar problemas de contaminação, utilize técnicas assépticas.

As substâncias mais apropriadas para preparar uma solução de infusão são: glicose a 5% e a 10%, cloreto de sódio a 0,9%, cloreto de sódio a 0,9% + glicose a 2,5% e solução de Ringer.

Posologia

A posologia de Hepamax-S® (heparina sódica suína) deve sempre ser ajustada às circunstâncias especiais de cada caso (tipo e evolução da patologia, peso corpóreo e idade do paciente, 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 fatal. A posologia deve ser estabelecida com base nos resultados das provas de coagulação (tempo de trombina, tempo parcial de tromboplastina, tempo parcial de tromboplastina ativada) 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 renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com Hepamax-S® (heparina sódica suína) deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.

A heparina deve ser administrada por via intravenosa, infusão gota a gota ou por injeção direta.

Circuito de Hemodiálise

É necessário o emprego de anticoagulante como a heparina durante a hemodiálise. Para isso, são utilizados 150 - 300 U.I. de heparina por quilograma de peso corpóreo. A dose de heparina varia e depende do peso corporal, volume do circuito, biocompatibilidade membrana dialítica e da velocidade de bombeamento.

Controle do tratamento pela heparina

Em princípio não há necessidade de controles laboratoriais durante a profilaxia e o tratamento com heparina. Porém, em casos de pacientes que se encontrem em situações de contraindicação, mas que necessitem fazer uso de Hepamax-S® (heparina sódica suína), é prudente controlar os efeitos pela medida do tempo de trombina (também chamado tempo de antitrombina) ou por um teste global (tempo de recalcificação, por exemplo). A determinação do tempo de tromboplastina (o tempo de protrombina) não convém ao controle do tratamento pela heparina.

Ação antagonista de Protamina 1.000 U.I.

Quando a heparina sódica subcutânea é utilizada em doses de 5.000 U.I. 2 a 3 vezes por dia é desnecessário neutralizar com protamina o efeito da heparina, em vista da curta vida média dessa substância.

Profilaxia do tromboembolismo pela heparina em doses baixas por via subcutânea

Em medicina interna, inicia-se esta profilaxia tão logo o paciente se encontre fora de risco de trombose, por exemplo, no caso de longos períodos de repouso. Nos casos cirúrgicos, a profilaxia pela heparina em doses baixas deve ser instituída antes da cirurgia, o que não vem a elevar sensivelmente o risco de hemorragia durante ou após o ato cirúrgico. Duas horas antes da intervenção cirúrgica, administrar por via subcutânea 5.000 U.I. de heparina sódica. Em seguida repetir a administração desta dose a intervalos de 8 a 12 horas durante 7 a 10 dias. Não são necessários controles de laboratório durante o tratamento profilático.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram ordenadas segundo órgãos/sistemas e frequência, usando a seguinte convenção: Reação muito comum ($\geq 1/10$); Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e Reação muito rara ($< 1/10.000$). As reações adversas descritas são as seguintes:

Frequência	Órgão/ sistema	Reação
Reação muito comum	Alterações hematológicas e distúrbios de coagulação	manifestações hemorrágicas em vários locais, mais frequentes em pacientes com outros fatores de risco
Reação comum	Alterações hematológicas e distúrbios de coagulação	trombocitopenia as vezes trombopenica
	Alterações hepato-biliares	aumento das transaminases, geralmente transitório
Reação incomum	Alterações cutâneas e subcutâneas	reações de hipersensibilidade localizada ou generalizada, incluindo angioedema, eritema, rash, urticária e prurido devida a ingestão da heparina
Reação rara	Alterações hematológicas e outros distúrbios de coagulação	eosinofilia, reversível com a suspensão do tratamento
	Alterações cutâneas e subcutâneas	necrose cutânea ocorrendo normalmente no local da injeção devida à administração da heparina. Estes fenômenos são precedidos pelo aparecimento de púrpura, infiltrados, ou nódulos eritematosos dolorosos, com ou sem sinais sistêmicos. Neste caso o tratamento deve ser suspenso de imediato
	Alterações do metabolismo e nutrição	osteoporose (após vários meses de tratamento com doses elevadas)
Reação muito rara	Alterações hematológicas e outros distúrbios de coagulação	hematoma espinhal (quando administrada anestesia peridural ou espinal e na punção espinal)
	Alterações cutâneas e subcutâneas	alopecia
	Alterações do metabolismo e nutrição	hipoaldosteronismo com hipercaliemia e/ou acidose metabólica, particularmente em pacientes de risco (insuficientes renais ou diabéticos)
	Alterações reprodutivas	priapismo

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

10. SUPERDOSE

Hemorragias são os primeiros sinais de superdosagem. Outros sintomas são: hemorragias nasais, hematúria, gengivorragia, hematoma.

Em caso de hemorragias graves causadas por uma superdose, a administração de heparina deve ser interrompida e a heparina deve ser neutralizada pela protamina a 1% (1,3 mg de protamina neutraliza 1 mg de heparina; 1 mg de protamina inativa 100 U.I. de heparina). A dose do antagonista (antídoto) deve ser administrada lentamente por via intravenosa - 50 mg durante um período de 10 minutos. A dose usual é de 1,0 mg a 1,5 mg para neutralizar cada 1,0 mg de heparina. Após a administração intravenosa de heparina a quantidade de protamina necessária decresce rapidamente com o tempo decorrido após a injeção.

Trinta minutos após a dose de heparina são necessários cerca de 0,5 mg de protamina para neutralizar cada 1,0 mg de heparina. A administração de protamina deve ser interrompida com a normalização do tempo de protrombina, a fim de se evitar um excesso de protamina.

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

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP n° 10.878

Reg. MS n° 1.1637.0069

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0005-93
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 n° 2833 – Prédio 200
CEP: 06705-030 - Cotia – SP
Indústria Brasileira

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 – Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com.br



7005377-01

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
11/11/2021	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Todas
05/05/2021	2048170/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2020	3620110/20-3	10408 – PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do prazo de validade do produto terminado	07/04/2021 RE n.º 1.371 de 05/04/2021 Retificação de Publicação: 26/04/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frascos-ampola de 5 mL.
27/08/2020	2894301/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Correção da harmonização dos dizeres da bula do paciente no item 1.	VP	Todas

05/08/2020	258748/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2019	2422427/19-8	1519 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	11/11/2019	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VPS	Todas
13/06/2016	1916636/16-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2016	1916636/16-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2016	DIZERES LEGAIS.	VPS	Todas
30/06/2014	0513595/14-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0513595/14-8	10463 – BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Todos	VPS	Todas