

**PARINEX<sup>®</sup>**

heparina sódica suína

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

5.000 U.I./mL e 5.000 U.I./0,25mL

**Parinex<sup>®</sup>**

heparina sódica suína

**FORMA FARMACÊUTICA**Solução injetável 5000 UI/mL - **USO INTRAVENOSO**Solução injetável 5000 UI/0,25 mL – **USO SUBCUTÂNEO****APRESENTAÇÕES**

- 5000 UI/mL - Caixa contendo 50 frascos-ampola de 5 mL.

- 5000 UI/0,25 mL - Caixa contendo 50 ampolas de 0,25 mL.

**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada ampola de 0,25 mL contém:

Heparina sódica suína .....5.000 UI

Veículo q.s.p .....0,25 mL

(água para injetáveis)

Cada frasco ampola de 5 mL contém:

Heparina sódica suína .....5.000 UI

Veículos q.s.p.....1,0 mL

(álcool benzílico, cloreto de sódio e água para injetáveis)

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

Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) solução injetável é indicado para a inibição da coagulação ao utilizar a circulação extracorpórea ou a hemodiálise. Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) solução injetável é também indicado na terapêutica anticoagulante na profilaxia e tratamento da trombose venosa e a sua extensão, na prevenção de trombose venosa pós-operatória e tromboembolismo pulmonar em doentes submetidos a cirurgias.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, prospectivo e controlado por comparador ativo, realizado com objetivo de avaliar a segurança e não inferioridade do Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) em relação ao medicamento comparador da APP Pharmaceuticals na prevenção do desenvolvimento de Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes submetidos a cirurgias de médio risco para o desenvolvimento desta patologia. Também foram avaliados o surgimento de eventos adversos com o uso de ambos medicamentos. 116 pacientes foram submetidos a avaliação, 60 pacientes utilizaram o medicamento teste e 56 o medicamento referência. Os pacientes foram acompanhados por 28 dias e foi observado que a incidência de tromboembolismo venoso foi de apenas 1% (distribuídos homoganeamente entre os dois grupos), demonstrando, portanto, a não inferioridade do grupo tratado com Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) com o grupo referência. Similarmente, a presença de eventos adversos não esperados nos dois grupos foi muito baixa, demonstrando a segurança do medicamento teste.<sup>1</sup>

Estudo clínico duplo cego, randomizado, de não inferioridade clínica, realizado com objetivo de avaliar a não inferioridade e segurança do Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) em pacientes com insuficiência renal submetidos a circulação extracorpórea em hemodiálise. Através do controle de hemostasia, verificada pela alteração do volume útil dos capilares pela formação de trombos durante o procedimento dialítico e pela coagulação total do sistema, Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) demonstrou não inferioridade após o final de 12 sessões analisadas. Os eventos adversos mostraram intercambialidade entre o medicamento teste e referência. Neste estudo 56 pacientes foram tratados com o medicamento teste e 56 com o medicamento referência e conforme já relatado ambos os medicamentos são equivalentes no que diz respeito aos parâmetros avaliados.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Não inferioridade clínica da heparina sódica produzido pela Hipolabor Farmacêutica Ltda em relação à heparina sódica suína do Laboratório APP Pharmaceuticals na profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos, de médio risco para o desenvolvimento de tromboembolismo. (HEPHIP0509PRO)

<sup>2</sup> Estudo clínico randomizado de não inferioridade clínica da heparina sódica produzido pela Hipolabor Farmacêutica (Parinex<sup>®</sup>) em relação à heparina sódica suína do Laboratório APP Pharmaceuticals em pacientes com insuficiência renal. (HEPHIP0509)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

A heparina é constituída por uma mistura de ésteres polissulfúricos de um mucopolissacarídeo. Seu efeito anticoagulante é exercido por intermédio da antitrombina III que, como co-fator, neutraliza vários fatores ativados da coagulação (calicreína, XIIIa, XIa, IXa, Xa e trombina). Além disso, a heparina promove o aumento da hidrólise dos triglicerídeos, dos quilomícrons e das VLDL através da liberação e estabilização de lipases-lipoprotéicas presentes nos tecidos.

A heparina inibe reações que levam à coagulação do sangue e a formação de coágulos de fibrina. Pequenas quantidades de heparina em combinação com antitrombina III podem inibir a trombose pela inativação do fator Xa e inibição da conversão da protrombina em trombina. Uma vez que a trombose é desenvolvida, maiores quantidades de heparina podem inibir novos coágulos. A heparina impede também a formação de um coágulo de fibrina estável através da inibição da ativação do fator estabilizador de fibrina.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

A heparina sódica não é absorvida após administração oral sendo utilizada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. A heparina liga-se reversivelmente aos seus locais de ação, antitrombina e as outras proteases séricas envolvidas na coagulação, especialmente o fator X ativado (Fator Xa). Também se liga a outras proteínas do plasma, incluindo o fibrinogênio, a plasmina, a albumina, e as lipases. O volume de distribuição da heparina é então, na maioria das circunstâncias, limitado ao volume do plasma.

##### 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  $0,6 \pm 0,3$  UI/mL de plasma na terapêutica e de 0,05 - 0,2 UI./mL de plasma na profilaxia. A heparina sódica não atravessa a barreira placentária nem passa para o leite materno. Por esta razão, é considerado o anticoagulante de eleição durante a gravidez e lactação.

##### Metabolismo

A heparina tem uma meia-vida muito curta, cerca de 1,5 horas, que é dependente da dose e varia de acordo com o método de ensaio utilizado para as suas medições. Pode ser maior em pacientes com insuficiência renal, disfunção hepática e obesidade e diminuir em pacientes com embolismo pulmonar e infecções. Não é eliminada por via enzimática ou por filtração glomerular ou por secreção tubular renal. É altamente provável que o anticoagulante seja transferido para as células retículo - endoteliais, que também podem fornecer os meios para a sua degradação.

Seus metabólitos são inativos e a biotransformação é hepática.

Quando 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

O endotélio vascular e o sistema retículo endotelial captam e provavelmente promovem a degradação da heparina sódica. Os metabólitos são inativados e eliminados por via renal.

A meia-vida biológica depende da dose administrada e é de uma hora com 100 UI/kg e 2,5 horas com 400 UI/kg. Em situações especiais, como na insuficiência hepática e/ou renal grave, pode ocorrer o acúmulo de heparina.

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 UI 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 UI/kg, via subcutânea a DL50 é de 46.715 UI/kg e intravenosa a DL50 é de 39.1821 UI/kg.

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à heparina, trombocitopenia severa, endocardite bacteriana subaguda, suspeita de hemorragia intracraniana, hemorragia ativa incontrolável (exceto quando associada à coagulação intravascular disseminada), hemofilia, retinopatia, quando não houver condições para realização de testes de coagulação em intervalos adequados (esta contraindicação refere-se a dose total de heparina, geralmente não há necessidade de monitorar parâmetros de coagulação em pacientes que recebem baixa dose de heparina), nas desordens que implicam em danos ao sistema vascular (ex. úlcera gastrointestinal, hipertensão diastólica maior que 105 mm Hg).

Também é contraindicado nas diástases hemorrágicas, cirurgias de medula espinhal (aumento do risco de hemorragias secundárias), aborto iminente, coagulopatias graves, na insuficiência hepática e renal grave, em presença de tumores malignos com permeabilidade capilar elevada do aparelho digestivo e, algumas púrpuras vasculares. Pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina e trombose.

Gestantes não devem utilizar medicamento à base de heparina contendo álcool benzílico em sua formulação, nestes casos é recomendável o uso de heparina isenta de conservantes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devem ser tomadas precauções ao se administrar Parinex<sup>®</sup> (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, Parinex<sup>®</sup> (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.

Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) deve ser utilizado com muita cautela em pacientes com risco de valvulopatias, endocardite bacteriana subaguda, púrpura vascular, hemofilia.

Pacientes sob tratamento com Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) podem apresentar hemorragia em qualquer parte do corpo. Uma queda inexplicável no hematócrito, queda da pressão sanguínea ou qualquer outro sintoma inexplicado pode estar relacionado a um evento hemorrágico. Qualquer alteração nos exames de sangue (hematócrito) ou uma queda inexplicada da pressão arterial deve ser comunicada ao médico.

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

Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) deve ser usado com extrema precaução nos casos em que há um aumento do risco de hemorragia. A tabela 1, descreve condições que podem acentuar o perigo de hemorragia.

**Tabela 1. Condições que podem acentuar o risco de hemorragia.**

Condição	Descrição
Cardiovascular	Endocardite bacteriana, hipertensão grave.
Cirúrgica	Durante e imediatamente após: punção lombar ou anestesia raquidiana ou cirurgia de grande porte, especialmente que envolve o cérebro, medula espinhal ou olho.
Hematológica	As condições associadas com o aumento da tendência hemorrágica, tais como a hemofilia, trombocitopenia.
Gastrointestinal	As lesões ulcerativas e tubo de drenagem contínua do estômago ou do intestino delgado.
Outras	Menstruação, pacientes com idade superior a 60 anos principalmente mulheres, pacientes com insuficiência hepática e insuficiência renal.

A heparina também deve ser utilizada com cuidado nos pacientes com diabetes mellitus, acidose ou que utilizam concomitantemente fármacos poupadores de potássio, pois há risco de hiperpotassemia.

#### **Trombocitopenia induzida por heparina**

A Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) é uma síndrome imuno-hematológica que cursa com ativação plaquetária na presença de heparina, induzindo à sua agregação, podendo provocar graves complicações trombóticas. A frequência de TIH nos pacientes que recebem heparina por mais de 5 dias é de 1 a 6%.

A TIH é classificada em tipo I e tipo II. A TIH tipo I, uma trombocitopenia não imune associada à heparina, é a forma mais frequente, podendo ocorrer em até 30% dos pacientes. Caracteriza-se por uma supressão não imunológica, benigna, transitória e moderada, da produção e do número de plaquetas. O diagnóstico clínico e laboratorial é definido nos 2 primeiros dias após o início da terapia com heparina, quando ocorre uma moderada trombocitopenia. Raramente a

contagem plaquetária é inferior a 100.000 mm<sup>3</sup>. A queda na contagem plaquetária não apresenta significância clínica, e o número de plaquetas pode se normalizar, mesmo que a administração da heparina seja mantida. A TIH tipo II, também denominada trombocitopenia imunológica induzida por heparina, é uma síndrome imuno-hematológica mediada por um anticorpo que causa ativação plaquetária na presença de heparina e induz à agregação plaquetária. Após a primeira exposição à heparina, entre o quinto e o 14º dia de terapia, a contagem plaquetária pode sofrer redução igual ou superior a 50% em relação à contagem plaquetária pré-heparina (geralmente inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>) e pode estar associada a graves complicações trombóticas, com chance de levar à morte. A TIH não é uma complicação muito frequente, mas deve sempre ser lembrada, com estabelecimento de rotina de contagens plaquetárias antes e a cada dois dias depois do tratamento anticoagulante com heparinas.

### **Resistência à heparina**

Sugere-se ocorrência de resistência à heparina nos casos em que há necessidade de utilização de doses crescentes de heparina e não se observa alteração no tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA). A resistência à heparina pode ser manifestada por meio de sintomas como febre, trombose, tromboflebite, infecções com tendências trombóticas, infarto do miocárdio, câncer, em pacientes pós-operatórios e pacientes com deficiência de antitrombina III. É recomendado um monitoramento rigoroso dos testes de coagulação nestes casos. Nestes casos, devem-se ajustar as doses de heparina com base nos níveis de antifator Xa.

### **Gravidez e lactação**

Não foram conduzidos estudos em animais com Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) e os estudos clínicos conduzidos não incluíram mulheres grávidas ou lactantes. Na literatura, não há dados disponíveis em mulheres grávidas que informam sobre um risco associado ao medicamento de defeitos maiores no nascimento e aborto. Há dados que indicam que a exposição à heparina durante a gravidez não demonstrou evidência de um aumento no risco de desfechos adversos nas mães ou nos fetos em humanos. Não foi observado teratogenicidade, mas morte embriofetal prematura em estudos de reprodução em animais com administração de heparina sódica em altas doses a ratas e coelhas grávidas durante a organogênese.

O uso de Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) durante a gravidez deve ser considerado apenas quando os benefícios do tratamento superarem os riscos potenciais às mulheres grávidas e seus fetos.

O uso de heparina livre de conservante é recomendado em caso de necessidade de uso durante a gravidez. Não há informação sobre a presença de heparina no leite humano, efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Devido ao seu alto peso molecular, não é esperado que heparina seja excretada no leite, assim como não haveria a absorção de heparina por via oral pelo lactente. O álcool benzílico presente no soro materno tem potencial de ir para o leite materno e ser absorvido pelo lactente.

### **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 maior risco de sangramento em pacientes idosos.

### **Pacientes pediátricos**

Não foram conduzidos estudos clínico utilizando Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) em pacientes pediátricos.

### **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**

O uso concomitante do ácido acetilsalicílico e da heparina potencializa as propriedades anticoagulantes da heparina, aumentando o risco de sangramento. O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária. Se for imprescindível a administração de ácido acetilsalicílico associado a anticoagulantes deve ser monitorada o tempo parcial de tromboplastina. Como alternativa, em caso de febre e dor moderada o ácido acetilsalicílico pode ser substituído por paracetamol, que não afeta função plaquetária.

Fármacos como dextrano, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, cloroquina, tienopiridinas, celecoxibe, antagonistas da glicoproteína IIb /IIIa (incluindo abciximabe, eptifibatide e tirofiban) e outros que interferem nas reações de agregação plaquetária, devem ser usados com precaução nos pacientes que utilizam heparina, pois podem induzir o sangramento nesses pacientes.

Antitrombina III: o efeito anticoagulante da heparina é aumentado na administração concomitante com antitrombina. 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.

Pacientes que ingerem maior quantidade de álcool possuem maior risco de apresentar hemorragia grave relacionada à heparina.

Quando necessária a substituição da terapia com heparina para a terapia com varfarina oral, é desejável a sobreposição de ambos os tratamentos por cerca de 4 a 5 dias, a terapia de dose plena de heparina é mantida até a varfarina alcançar o tempo de protrombina desejado. Sendo necessário a monitorização mais frequente do tempo de protrombina. A heparina prolonga o tempo de protrombina. Quando a heparina for coadministrada com a varfarina, a menos que usando infusão IV contínua de heparina, deve-se aguardar pelo menos 5 horas após a última dose de heparina em bolus IV (ou 24 horas após a última dose de heparina subcutânea) antes de mensurar o tempo de protrombina. A heparina quando utilizada concomitantemente com anticoagulantes aumentam o risco de sangramento.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após a reconstituição com solução de glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%, a solução obtida deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e armazenada por no máximo 24 horas.

### **Características físicas e organolépticas**

Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) apresenta-se em ampola de vidro transparente contendo 0,25 mL de solução ou em frasco-ampola de vidro transparente contendo 5 mL de solução.

Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) apresenta-se na forma de solução incolor a levemente amarelada com odor característico.

**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.**

**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.

A heparina sódica não é eficaz por administração oral e deve ser administrada por via parenteral, infusão intravenosa intermitente, infusão intravenosa ou subcutânea. A via de administração intramuscular deve ser evitada devido à frequente ocorrência de hematoma no local da injeção.

Quando Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) for administrado por via subcutânea na região abdominal subdiafragmática, utilizar agulha tão fina quanto possível. Levantar uma prega cutânea e inserir a agulha horizontalmente com precaução, após administração da dose, retirar a agulha sempre na posição horizontal.

Quando Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína) for adicionado a uma solução de infusão, a bolsa ou frasco contendo solução deve ser vertido por pelo menos seis vezes. Este procedimento assegura a homogeneização adequada da heparina na solução.

A solução de infusão apresentou-se compatível e estável, quando diluída exclusivamente em solução de glicose a 5% e solução de cloreto de sódio 0,9%.

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

A posologia da heparina pode variar segundo as indicações. Embora a dosagem possa ser ajustada para cada paciente, a seguir são apresentados os esquemas de posologia sugeridos:

### **Administração subcutânea (apresentação 5.000 UI/0,25 mL)**

#### **Profilaxia do tromboembolismo venoso**

Duas horas antes do procedimento cirúrgico, administrar 5.000 UI por via subcutânea (uma ampola de 0,25 mL de Parinex<sup>®</sup> (heparina sódica suína), e em seguida de 12 e 12 horas por 07 dias a partir da primeira administração. A dose poderá ser modificada com aumento ou diminuição de 25% da dose inicial, como descrito a seguir:

- Aumento da dose: sinais de não ativação do sistema de coagulação, ou seja, não alteração do TTPa.

- Diminuição da dose: sinais de ativação exagerada do sistema de coagulação, ou seja, alteração do TTPa, com RNI acima de 2,0 ou sinais de sangramento ou formação de hematomas, ou qualquer outro sinal do aumento da ativação do sistema de coagulação.

### Administração intravenosa (apresentação 5.000 UI/mL)

#### Circulação extracorpórea em hemodiálise na insuficiência renal

Parinex® (heparina sódica suína), quando utilizado para prevenção de trombos no circuito de diálise, deve ser administrado na dose de 150 UI/kg, diretamente no equipamento do circuito de diálise, no início da sessão. Habitualmente, a dose recomendada é suficiente para a anticoagulação eficaz durante o tempo da sessão de hemodiálise. Se necessário, incrementos nesta dose devem ser realizados para que os níveis de TTPa se situem dentro da faixa ideal.

#### Uso em Idosos

É recomendável que a dose de heparina seja reduzida e monitorada em idosos.

Caso seja necessário utilizar Parinex® (heparina sódica suína) apesar de uma das suas contraindicações mencionadas, 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.

#### Modo de usar

#### POSIÇÃO ADEQUADA PARA RETIRADA DA TAMPA PLÁSTICA DO FRASCO-AMPOLA



Deixar o frasco-ampola na posição de aproximadamente 90°. Com a ponta do dedo polegar, pressione a tampa plástica para cima, cuidadosamente, até o seu desprendimento.

**Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção da agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:**

1. Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área marcada. (ISO 7864).



#### Orientações para abertura da ampola:

A ampola de Parinex possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

#### **Anel de ruptura (Vibrac):**

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



#### **Ponto único (OPC):**

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para trás para realizar a abertura da ampola.



## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas foram ordenadas segundo 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 ( $< 1/10.000$ ).

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** trombocitopenia, que ocorre em cerca de 30% dos pacientes e aumento do nível das transaminases hepáticas. Embora muitas vezes leve e sem significado clínico evidente, a trombocitopenia pode ser acompanhada por complicações tromboembólicas graves, como necrose de pele, gangrena das extremidades que podem levar à amputação, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, e possivelmente a morte.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** hemorragia (5% a 10%), trombocitopenia induzida pela heparina (1% a 10%),

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** trombocitopenia induzida pela heparina com trombose (menos de 1%) e reações de hipersensibilidade.

Após a injeção subcutânea de heparina sódica pode ocorrer irritação local, eritema, dor leve, hematoma ou ulceração. Têm sido relatadas reações de hipersensibilidade, como calafrios, febre e urticária associados ao uso de heparina. Outras manifestações são asma, rinite, lacrimejamento, dor de cabeça, náuseas e vômitos, e reações anafilactóides, incluindo choque, que ocorre mais raramente. Pode ocorrer também prurido e ardor, especialmente no lado plantar do pé.

A hemorragia é a principal complicação resultante da terapia com heparina. O tempo de coagulação excessivamente prolongado ou pequenos sangramentos durante a terapia geralmente pode ser controlado com a suspensão do tratamento. Durante o tratamento com anticoagulante a ocorrência de sangramentos gastrointestinais ou no trato urinário, pode indicar a presença de lesões ocultas. O sangramento pode ocorrer em qualquer local, mas algumas complicações hemorrágicas específicas podem ser difíceis de detectar: (1) hemorragia supra-renal, pode ocasionar insuficiência adrenal aguda. Em pacientes que apresentarem sinais e sintomas de hemorragia e insuficiência renal aguda o tratamento com o anticoagulante deve ser interrompido; (2) hemorragia ovariana, afeta algumas mulheres em idade fértil que receberam tratamento com heparina; (3) hemorragia retroperitoneal.

Foram relatados após a administração em longo prazo de doses elevadas de heparina casos de osteoporose, necrose cutânea, de supressão da síntese de aldosterona, alopecia transitória, priapismo e hiperlipemia rebote, com a interrupção da heparina sódica.

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

## 10. SUPERDOSE

A hemorragia é o principal sinal de superdosagem com heparina, hemorragias nasais, sangue na urina ou fezes podem ser os primeiros sinais. A formação de hematomas ou petéquias também pode preceder a hemorragia. As medidas a serem tomadas em caso de hemorragia consistem em: redução da dose, interrupção do tratamento e, em casos graves, neutralização com protamina.

Quando a circunstância clínica de hemorragia exigir a reversão da heparinização, deve-se utilizar sulfato de protamina (1% solução) por infusão lenta para neutralizar a heparina sódica. Não deve ser administrado mais de 50 mg de protamina em período de 10 minutos. Cada 1 mg de sulfato de protamina neutraliza cerca de 100 unidades USP de heparina. A meia vida da protamina após administração intravenosa é cerca de meia hora.

As protaminas são proteínas básicas de baixo peso molecular que se ligam firmemente à heparina in vitro e, dessa forma, neutralizam seu efeito anticoagulante. In vivo, a protamina também interage com as plaquetas, o fibrinogênio e outras proteínas plasmáticas e pode causar efeito anticoagulante por si mesma. A protamina é utilizada rotineiramente para reverter o efeito da heparina após cirurgias cardíacas e outros procedimentos vasculares.

A administração de sulfato de protamina pode provocar reações graves de hipotensão e anafilaxia. Como essas reações podem ser fatais, a droga deve ser administrada apenas quando as técnicas e tratamento de choque anafilático e ressuscitação estiverem prontamente disponíveis.

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

## DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0200

Farm. Resp. Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

## USO RESTRITO A HOSPITAIS

Rev.01





Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/10/2021	4060468/21-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2021	2412140/21-1	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	12/07/2021	- Dizeres legais - Logomarca da empresa	VPS	- 5000 UI/mL Caixa contendo 50 frascos-ampola de 5 mL. - 5000 UI/0,25 mL Caixa contendo 50 ampolas de 0,25 mL.
09/11/2023	NA – objeto de pleito desta petição eletrônica	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar	VPS	- 5000 UI/mL Caixa contendo 50 frascos-ampola de 5 mL. - 5000 UI/0,25 mL Caixa contendo 50 ampolas de 0,25 mL.