Hemofol®

heparina sódica

Solução injetável
5.000 UI/mL e 5.000 UI/ 0,25mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV -** Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
☐ **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
☐ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
☐ **Unidade Norte-Sul -** Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HEMOFOL®
heparina sódica

APRESENTAÇÕES
Hemofol®- 5.000 UI/mL (solução injetável para administração IV):
Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL.

Hemofol® - 5.000 UI/0,25 mL (solução injetável para administração SC):
Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL.

VIA INTRAVENOSA E SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Componentes:	**Solução IV**	**Solução SC**
heparina sódica	5. 000 UI	5.000 UI
veículo estéril q.s.p.	1mL	0,25 mL

(Veículo estéril da solução intravenosa: cloreto de sódio, álcool benzílico, água para injetáveis).
(Veículo estéril da solução subcutânea: água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Na prevenção da formação de trombos no circuito de hemodiálise. Na prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de insuficiência renal em programa de hemodiálise.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Heparina é um agente antitrombótico com eficácia no tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso e na angina de pré-infarto. Há muitas evidências de que a heparina seja útil na prevenção da reoclusão da artéria coronária após a terapia trombolítica para o infarto agudo do miocárdio da parede anterior.[1]

[1] Hyers TM. Heparin Therapy. Regimens and Treatment Considerations. Drugs. 1992; 44(5): 738-749.

Andrew et al., realizaram estudo prospectivo de coorte, com o objetivo de determinar os fatores epidemiológicos, resposta clínica e laboratorial de pacientes pediátricos que receberam heparina por 10 meses. Sessenta e cinco crianças foram incluídas; 30 crianças tiveram trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar; 11 tinham trombos arteriais; e os 24 restantes receberam heparina de forma profilática, para doença cardíaca congênita. Vinte e nove (45%) dos 65 pacientes tinham menos de 1 ano de idade e 22 (34%) tinham 10 anos ou mais. A terapia com heparina foi iniciada com bolus de 50 U/kg de heparina administrado ao longo de 10 minutos, seguido de terapia de manutenção de 20 U/kg/h. Sessenta e oito por cento das crianças atingiram um nível mínimo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) por 24 h e 81% por 48 h. Para todas as crianças, os valores de TTPA estavam dentro da faixa terapêutica 43% do tempo. A quantidade média de

heparina necessária para manter os valores terapêuticos de TTPA para foi de 22 U/kg/h para crianças, 28 U/ kg/h para lactentes menores de 1 ano e 20 U/kg/h para o restante. Episódios de sangramento foram raros (2%) e leves. A heparina se mostrou eficaz e administração na população pediátrica deve ser feita com cautela e relacionadas a condição clínica e com a idade do paciente.[2]

[2] Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, Burrows P, Benson L, Williams W, David M, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. Pediatr Res. 1994 Jan;35(1):78-83.

Estudo prospectivo, comparativo, duplamente encoberto e aleatorizado, realizado com o objetivo de avaliar o desempenho clínico e a segurança de Hemofol® em pacientes portadores de IRC (insuficiência renal crônica) em programa de hemodiálise (três vezes por semana), mostrou que para os parâmetros estudados (atividade anti Xa e TTPa, volume do filtro capilar, formação de fibrina no capilar), Hemofol® foi eficaz e não inferior ao medicamento referência usado como comparador, na prevenção de trombos no circuito dialítico. Com 30 pacientes tratados com Hemofol® e 32 tratados com o comparador, da mesma forma 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. As medicações foram administradas em 12 sessões consecutivas de diálise, sendo que em 5 delas foram colhidos os dados para as avaliações de eficácia e segurança.[3]

[3] Estudo Clínico de Efeito Farmacodinâmico e Não Inferioridade Clínica do Fármaco Heparina Sódica produzido pelo Laboratório Cristália. HEPCRI0907.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

A heparina consiste em 10-15 cadeias de polissacarídeos ligadas a uma proteína central, formando proteinoglicano de alto peso molecular, encontrado no interior dos mastócitos de muitos tecidos animais, incluindo pulmões, fígado e intestino. Isenta de atividade intrínseca anticoagulante, atua intermediada por um componente endógeno plasmático, chamado co-fator de heparina. Em sua presença, a antitrombrina III sofre mudanças que torna seu sítio reacional mais acessível a proteases, inativando rapidamente os fatores de coagulação XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina II. A heparina modifica a velocidade da reação trombina-antitrombina III, complexando-se com a protease e o inibidor. O consumo de cofator explica o efeito trombogênico da heparina após o uso prolongado. Em concentrações plasmáticas reduzidas, obtidas com esquemas de baixas doses (minidoses), a heparina antagoniza parcialmente a hiperatividade dos fatores X e II em algumas situações como estase venosa. Esse efeito embasa as indicações profiláticas da heparina. Liga-se também aos receptores de plaquetas, inibindo sua função, o que explica parte dos seus efeitos pró-hemorrágicos.

Além dos seus efeitos anticoagulantes, promove a redução de lipídeos do plasma, através do estímulo à liberação da lipoproteína lipase. A heparina também suprime a secreção de aldosterona, resultando em perda gradativa de sódio e retenção de potássio.

Os efeitos da heparina contra o embolismo pulmonar podem não estar totalmente relacionados à ação anticoagulante. A redução do broncoespasmo pode ser resultado da inibição da liberação de serotonina das plaquetas.

A heparina não possui propriedades fibrinolíticas e, portanto, não é capaz de promover a lise de trombos já estabelecidos. Em resumo, sua atividade anticoagulante é variável porque sua atividade e depuração dependem do comprimento da cadeia. As moléculas maiores são eliminadas da circulação mais rapidamente do que os menores. Além do mais, as moléculas menores têm maior atividade contra o fator Xa do que contra o fator II. O tempo de sangramento é geralmente afetado pela heparina. O tempo de coagulação é prolongado por doses terapêuticas completas de heparina, entretanto, na maioria das vezes, doses baixas de heparina utilizadas profilaticamente não alteram o TTPA.

FARMACOCINÉTICA

A heparina não é absorvida por vias enterais. Após administração intravenosa o efeito ocorre imediatamente. Utilizando-se o tempo de ativação da coagulação como indicador de atividade da heparina, tem-se que 25,7% da atividade anticoagulante é perdida entre 2 e 20 minutos após dose em bolus. A administração subcutânea produz efeito mais

prolongado, com início da ação entre 20-30 minutos e picos plasmáticos de 0,02-0,08 UI/mL após 2-4 horas. A absorção intramuscular é irregular e associada à dor e formação de hematoma.
A heparina liga-se às lipoproteínas de baixa densidade, globulinas (incluindo alfa-globulina antitrombina III) e fibrinogênio. Não atravessa a placenta, nem é excretada no leite materno. O volume de distribuição é cerca de 5,5% do peso corporal (70 mL/kg), correspondendo à extensão de volume do plasma, o que sugere que a sua distribuição esteja confinada ao espaço intravascular. É parcialmente metabolizada no fígado pela enzima heparinase, sofrendo N-dessulfatação, e pelo sistema retículo endotelial (RE). Sugere-se que o fármaco seja transportado do plasma para o interior do RE por fagocitose, sendo este seu principal mecanismo de eliminação. A meia-vida varia entre 30-180 minutos e é dose-dependente (30 minutos para uma dose de 25 unidades/kg e 150 minutos para dose de 400 unidades/kg). Em pacientes com insuficiência renal crônica, a heparina apresenta elevado tempo de meia vida. Pacientes com disfunção hepática podem apresentar aumento ou diminuição do tempo de meia-vida. A heparina é excretada pela urina; até 50% de uma dose podem ser eliminados em forma inalterada, sobretudo quando se injetam doses elevadas. Alguns produtos de degradação possuem atividade anticoagulante. Não é removida por hemodiálise.
O tempo de sangramento é geralmente afetado pela heparina. Tempo de coagulação é prolongado por doses terapêuticas completas de heparina, entretanto, na maioria das vezes, doses baixas de heparina utilizadas profilaticamente não alteram o TTPA.

4. CONTRAINDICAÇÕES
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 gastrintestinal, 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, lactantes ou neonatos não devem utilizar a apresentação de heparina contendo álcool benzílico. É recomendável o uso de heparina isenta de conservantes.
Categoria de Risco na Gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hemofol® não é indicado para administração intramuscular.
Usar com cautela em pacientes alérgicos, pois é produto de origem animal. A menstruação normal não constitui contraindicação.
Pacientes sob heparinização podem desenvolver novas formações trombóticas em associação com trombocitopenia, resultante de uma agregação plaquetária irreversível induzida pela heparina, a chamada "Síndrome do Trombo Branco".
Evitar anestesia epidural ou punção medular devido ao risco de hematoma espinhal resultando em paralisia.
Sangramento dos tecidos da gengiva pode ser um sintoma de sobredose da heparina. A terapia com heparina aumenta o risco de hemorragia local durante e após procedimentos cirúrgicos orais.

Hipersensibilidade
Em casos muito raros, observaram-se reações de hipersensibilidade (eritema, asma brônquica, febre medicamentosa, colapso, espasmos vasculares) devido 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 espontaneamente reversível.

Hemorragia
Evitar usar heparina na presença de hemorragia severa, exceto quando os benefícios da terapia com heparina superarem os riscos potenciais.

A hemorragia pode ocorrer em praticamente qualquer local em pacientes que utilizam heparina, podendo ser fatal. Há relatos de hemorragia adrenal (com insuficiência adrenal aguda resultante), hemorragia ovariana e hemorragia retroperitoneal durante o tratamento anticoagulante com heparina. Deve haver cautela na administração de heparina em pacientes acima de 60 anos de idade (principalmente mulheres), uma vez que uma maior incidência de sangramento foi relatada nestes pacientes. Pode haver suspeita de um evento hemorrágico em caso de queda abrupta e repentina no hematócrito ou na pressão sanguínea.

Usar heparina com precaução na presença de fatores de risco que podem causar hemorragias, incluindo úlcera péptica, permeabilidade capilar aumentada, menstruação, hemofilia, trombocitopenia, purpuras vasculares, disfunção renal hepática ou biliar, pacientes em choque ou hipotensão severa, pacientes com cateter de retenção, indivíduos com alcoolismo crônico, pacientes com endocardite bacteriana subaguda, durante e imediatamente após a anestesia espinhal ou cirurgias envolvendo cérebro, medula espinhal ou olho e pacientes com deficiência hereditária de antitrombina III que recebem terapia concomitante de antitrombina III.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) e Trombocitopenia e Trombose Induzidas por Heparina (TTIH)
A trombocitopenia induzida por heparina é uma reação grave mediada por anticorpos. Ocorre em pacientes tratados com heparina e é devido ao desenvolvimento de anticorpos contra o complexo plaquetário heparina-fator 4 que induzem agregação plaquetária *in vivo*. TIH pode progredir para o desenvolvimento de tromboses venosas e arteriais, denominada Trombocitopenia e Trombose Induzidas por Heparina. Estes graves eventos tromboembólicos incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da veia cerebral, isquemia dos membros, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, trombose mesentérica, trombose arterial renal, necrose da pele, gangrena das extremidades que podem levar a amputação e possivelmente a morte. Se a contagem de plaquetas cair abaixo de 100 000 / mm^3 ou se a trombose recorrente se desenvolver, deve-se interromper prontamente o uso de heparina, avaliar TIH e TTIH e, se necessário, administrar um anticoagulante alternativo.
TIH ou TTIH podem ocorrer até várias semanas após a interrupção da terapia com heparina. Os pacientes que apresentam trombocitopenia ou trombose após a interrupção da heparina devem ser avaliados para TIH ou TTIH.

Testes laboratoriais e Monitoramento
É essencial a realização de testes laboratoriais para monitorar os efeitos da heparina. A determinação do tempo parcial de ativação de tromboplastina é a técnica mais amplamente empregada. Efetuar periodicamente contagens de plaquetas, hematócrito e pesquisa de sangue oculto nas fezes. Interromper imediatamente o tratamento aos primeiros sinais de sangramento.
Pacientes com diabete melito ou insuficiência renal são mais susceptíveis ao hipoaldosteronismo e hipercalemia induzidos pela heparina e, por isso, deve-se monitorar constantemente os níveis de potássio sérico destes indivíduos durante a terapia. Pacientes que recebem mais de 22.500 unidades/dia devem evitar lesões traumáticas.

Resistência à heparina
Casos em que há necessidade de utilização de doses crescentes de heparina, 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. Deve-se ajustar as doses de heparina com base nos níveis de antifator Xa.

Gravidez
Categoria de Risco na Gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A segurança no uso durante a gravidez ainda não está bem estabelecida. A sua utilização neste período tem sido associada a uma série de efeitos indesejáveis, incluindo nascimento prematuro e natimortalidade. Ainda assim, é o anticoagulante de escolha em mulheres grávidas (menor risco que os anticoagulantes cumarínicos). Deve-se ter cautela principalmente no último trimestre e no puerpério. Evitar a administração subcutânea por longo período.
A heparina não mostrou causar defeitos ou problemas de hemorragia no feto.
Se disponível, recomenda-se a injeção da formulação de heparina sem conservante quando for necessário seu uso durante a gravidez. Não há efeitos adversos conhecidos associados à exposição fetal ao conservante álcool benzílico através da administração materna de fármacos; no entanto, este conservante pode causar efeitos adversos graves e risco de óbito quando administrado por via intravenosa a neonatos e lactentes.
Antes de usar heparina, considerar os benefícios e riscos do medicamento para a mãe e possíveis riscos para o feto.

Lactação
A heparina não é secretada pelo leite. Entretanto, a heparina pode raramente causar problemas ósseos (como osteoporose e colapso vertebral) em mulheres após o parto. Este efeito tem ocorrido quando a heparina é administrada por 2 semanas ou mais.
Monitoramento da paciente e atenção à dose são recomendados durante a gravidez. O requerimento de heparina pode aumentar, por causa da expansão do volume sanguíneo da paciente na gravidez. O ajuste da dose de heparina pode ser necessário. Recomenda-se o uso de heparina isenta de conservantes quando for necessário o uso do medicamento durante a lactação. O álcool benzílico presente no soro materno pode ser secretado pelo leite e absorvido por via oral por um lactente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Hemofol®- 5.000 UI/mL: Este medicamento contém 6,991 mg de sódio. Se você faz dieta de restrição de sal ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com Hemofol e até 10 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor

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

Crianças
Estudos apropriados foram realizados, não demonstrando problemas específicos, que pudessem limitar a utilização de heparina na população pediátrica.Deve-se ter cautela na administração de heparina em crianças, devido a diferenças fisiológicas e patológicas dependentes da idade na hemostasia que influenciam a atividade da heparina (ver item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Toxicidade ao álcool benzílico
Uma das apresentações do produto contém álcool benzílico como conservante, podendo causar toxicidade fatal a recém-nascidos, em concentrações maiores de 100 mg/kg/dia (síndrome de *gasping*), sendo recomendável o uso de heparina isenta de conservantes.

Hemofol®- 5.000 UI/mL: Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Idosos
É recomendável que a dose de heparina seja reduzida e monitorada em idosos.
Tem sido relatada alta incidência de sangramento em pacientes, particularmente mulheres, acima de 60 anos. Estes pacientes podem requerer doses menores de heparina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Fármacos que aumentam o efeito da heparina: ácido acetilsalicílico, ácido valpróico, anti-inflamatórios não esteroidais, anticoagulantes orais (ex: dicumarol, varfarina), antagonistas de vitamina K, dextrano, antiplaquetários, estreptoquinase, algumas penicilinas e cefalosporinas de uso parenteral, anti-histamínicos, tetraciclinas, nicotina e digitálicos. Em tratamento prolongado evitar o uso com corticoides.
Fármaco que diminui o efeito da heparina: nitroglicerina

Inibidores plaquetários
Fármacos como os anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs (incluindo ácido salicílico, ibuprofeno, indometacina e celecoxibe), dextrano, fenilbutazona, tienopiridinas, dipiridamol, hidroxicloroquina, antagonistas da glicoproteína IIb / IIIa (incluindo abciximabe, eptifibatide e tirofiban) e outros que interferem em reações de agregação plaquetária podem induzir sangramento e devem ser usados com precaução em pacientes que recebem heparina. Para reduzir o risco de sangramento, recomenda-se uma redução na dose do agente antiplaquetário ou de heparina.

Antitrombina III: o efeito anticoagulante da heparina é aumentado na administração concomitante com antitrombina III. Para reduzir o risco de sangramento, recomenda-se uma dose reduzida de heparina durante o tratamento com antitrombina III.

As substâncias mais apropriadas para preparar uma solução de infusão são: glicose a 5% e a 10%, e solução de Ringer. Se possível, não misturar Hemofol® (heparina sódica) com outras substâncias.

Interferência em testes diagnósticos:

- Concentração plasmática de ácidos graxos livres pode ser aumentada.
- Concentração plasmática de triglicerídeos plasmáticos pode ser aumentada.
- Concentração sérica de colesterol pode diminuir com doses de 15.000 a 20.000 unidades USP de heparina.

Poderá ocorrer interferência nos resultados de:

- Estudos cintilográficos que utilizam a interação do Tc 99m com as hemácias.
- Teste de detecção ^{125}I-fibrinogênio: pode haver falsos negativos em pacientes com trombose venosa profunda.
- Teste de tempo de protrombina: possibilidade de prolongamento do tempo.
- Exames com radioisótopos utilizando Tc 99m coloidal: heparina pode acumular o traçador no tecido pulmonar, diminuindo a concentração nos locais estudados.
- Testes da função da tireoide: aumento da concentração de tiroxina pode ocorrer.

• As atividades da aminotransferase aspartato e da aminotransferase alanina podem ser reduzidas durante ou após a terapia com heparina. A utilização destas enzimas para determinação do infarto agudo do miocárdio, do embolismo pulmonar ou de patologias hepáticas pode ser consequentemente comprometida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30 ºC). Protegido da luz. O prazo de validade 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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Hemofol® é incolor ou levemente amarelado. Pequenas variações de cor não afetam a sua eficácia terapêutica.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Necessário adquirir agulhas e equipos de infusão. Para a administração intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G–23G, com comprimento de 25–40 mm, e equipos de infusão IV com conector Luer (6%), compatíveis com a via de administração intravenosa. Para a administração subcutânea recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis. Para via subcutânea: calibre 25G–27G, comprimento 10–16 mm. A escolha final deve considerar a via de administração, o volume e o critério médico.

Hemofol® (heparina sódica) - SC
O Hemofol® 5.000 UI/0,25 mL - solução injetável para administração subcutânea profunda - deve ser injetado no tecido subcutâneo da região abdominal subdiafragmática por meio de agulha tão fina quanto possível. Para esse fim convém levantar uma prega cutânea e enfiar a agulha horizontalmente com precaução. Terminada a injeção retirar a agulha sempre na posição horizontal.
Para prevenir o desenvolvimento de hematoma, cada injeção deve ser administrada em um local diferente.

Hemofol® (heparina sódica) - IV
Quando a heparina for adicionada a uma solução de infusão, a bolsa ou frasco contendo a solução deve ser vertido por pelo menos seis vezes. Este procedimento assegura a homogeneização adequada da heparina na solução.
As soluções mais adequadas para preparar uma solução de infusão são: glicose a 5% e a 10%, e a solução de Ringer. Se possível, não misturar Hemofol® (heparina sódica) com outros medicamentos.

Vias de administração:
Hemofol® – IV e Hemofol® - SC devem ser administrados por via intravenosa em injeções diretas ou em infusão por via subcutânea, respectivamente. Durante procedimentos dialíticos, a medicação deve ser administrada na linha arterial do circuito de diálise.

POSOLOGIA:
A posologia do produto deve ser individualizada e sempre ajustada às circunstâncias especiais de cada caso (tipo de evolução da patologia, peso corpóreo e idade do paciente, efeitos secundários, etc.). Especial atenção deve ser dada à dose, pois com uma posologia muito baixa o processo trombótico pode continuar a progredir com o risco de uma embolia mortal. A posologia deve ser estabelecida baseando-se 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 a heparina deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.
A heparina é administrada por vias parenterais em dois níveis de dose. O primeiro - esquema de doses plenas - utiliza de 24.000 a 32.000 UI em 24 horas, administradas preferencialmente por infusão intravenosa contínua, mas podendo ser utilizada injeção intravenosa intermitente. O segundo - esquema de minidoses - utiliza de 10.000 a 15.000 UI, por dia, por via subcutânea profunda. Usam-se doses plenas em tratamento de doenças tromboembólicas instaladas (como embolia pulmonar, oclusão arterial periférica aguda) e em profilaxia de sua recorrência. Minidoses servem para prevenção primária de trombose venosa.

Para a prevenção de trombos nos circuitos dialíticos, a dose recomendada é de 150 UI/kg, administradas na linha arterial do circuito dialítico.

Via Intravenosa

Tratamento da trombose e embolia
Na trombose venosa, na embolia pulmonar e no infarto do miocárdio as doses usuais variam de acordo com o tipo de administração:
Infusão (método de eleição): injeção de uma dose inicial de 5.000-10.000 UI e, em seguida, infusão de 20.000 a 30.000 UI/dia.
Injeções intravenosas repetidas: a dose diária habitual é de 40.000-50.000 UI, divididas em quatro a seis injeções. Estas diretrizes posológicas têm somente caráter de orientação. Na embolia pulmonar, com choque simultâneo, deve-se aumentar a dose diária do primeiro dia de tratamento (por exemplo, infusão de 40.000 a 50.000 UI) em função dos resultados das provas laboratoriais.
Controlando o tratamento (de quatro a seis horas após a injeção IV) mediante exames laboratoriais (tempo de trombina, tempo parcial de tromboplastina, tempo parcial de tromboplastina ativada) a posologia pode ser ajustada segundo as necessidades individuais. A duração do tratamento depende da resposta do paciente à medicação. Geralmente, o tratamento com heparina é continuado até a estabilização ou a regressão do processo tromboembólico. A inibição posterior da coagulação com anticoagulantes orais (p. ex. femprocumona) pode ser continuada (os primeiros dias com heparina) durante várias semanas ou meses.
Após uma trombólise, por exemplo, produzida pela estreptoquinase, a heparina sódica deve ser administrada sob forma de infusão de 20.000 UI/dia. É indispensável que o tratamento seja acompanhado através da realização de exames laboratoriais.

Hemofol®, quando usado para prevenção de trombos no circuito de diálise, deve ser administrado na dose de 150 UI/kg, na linha arterial do circuito, no início da sessão. O objetivo é manter níveis de TTPa entre 1,5 e 2 vezes o valor normal. Habitualmente, a dose recomendada é suficiente para a anticoagulação eficaz durante o tempo da sessão de hemodiálise (4 horas). Incrementos nesta dose devem ser realizados para que os níveis de TTPa se situem dentro da faixa ideal.

Profilaxia das enfermidades tromboembólicas
Profilaxia com doses convencionais: este procedimento está indicado em casos em que se suspeite ou haja um risco elevado de trombose ou embolia pulmonar. Devem ser empregadas as mesmas doses que as indicadas para o tratamento. Devido ao risco de hemorragias pós-operatórias, a heparina sódica somente deve ser administrada após dois ou quatro dias de uma intervenção cirúrgica.

Via Subcutânea

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 uma ampola de Hemofol® 5.000

UI/0,25 mL. 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.

Ajuste de dose
Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com a heparina deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.
Não requer reajustes durante a hemodiálise ou diálise peritoneal.

Uso pediátrico
A dose de heparina em crianças pode diferir dos adultos devido a diferenças fisiológicas e patológicas dependentes da idade na hemostasia que influenciam a atividade da heparina. Dessa forma, é recomendado que a dose seja individualizada e ajustada às condições específicas de cada paciente (tipo de evolução da patologia, peso corpóreo e idade do paciente, efeitos secundários, etc.).
Muitos pacientes pediátricos que necessitam de terapia com heparina apresentam concentrações plasmáticas significativamente diminuídas de antitrombina que refletem fatores fisiológicos, congênitos e / ou etiologias adquiridas.
A posologia deve ser estabelecida baseando-se 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.
Ressalta-se que uma das apresentações do produto contém álcool benzílico como conservante, podendo causar toxicidade fatal a recém-nascidos, em concentrações maiores de 100 mg/kg/dia (síndrome de gasping), sendo recomendável o uso de heparina isenta de conservantes nestes pacientes.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
Reação muito comum (>1/10): hemorragia, trombocitopenia induzida por heparina, trombocitopenia.

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): vasoespasmo, apoplexia pituitária, trombocitopenia induzida por heparina com trombose, reação de hipersensibilidade (choque anafilático).

Reações adversas com frequências desconhecidas:

- Sem informações detalhadas: hipotensão, alopecia, disestesia no pé, equimose, eczema, eritema, eritrodermia, dor no local de aplicação, púrpura, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, necrose tecidual, deficiência de aldosterona, hipercalemia, aumento do nível do hormônio da tireóide, lipídeos anormais, hiperlipidemia de rebote com interrupção do tratamento, coagulação intravascular disseminada, hematoma, aumento de agregação plaquetária, hepatotoxicidade, aumento do nível de aminotransferase hepática, osteoporose, amnésia, hemorragia cerebral, hematoma intracraniano extradural, hematoma subdural não-traumático, hemorragia ventricular, conjuntivite (reação alérgica), priaprismo, broncoespasmo, hemopneumotórax, edema pulmonar, febre, trombose (com interrupção prematura do fármaco), dor no peito, choque hemorrágico, cefaleia, calafrios, urticária, náusea, vômito, constipação, hematêmese, ereção frequente ou persistente, neuropatia periférica, asma e rinite.

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

10. SUPERDOSE
Se ocorrer reação de hipersensibilidade, administrar imediatamente epinefrina 1:1000; 0,5 mL, por via subcutânea.
O sangramento é o principal sintoma de superdose de heparina.
Em caso de superdose, as medidas a serem tomadas caso ocorra hemorragia consistem em: redução da dose, interrupção do tratamento e, em casos graves, neutralização com cloridrato de protamina 1.000 UI/mL. Cada 1 mL de protamina

inativa 1.000 UI de heparina sódica. A quantidade necessária de protamina depende da concentração de heparina circulante no sangue, isto é, da dose administrada e do tempo transcorrido após a administração. Se essa já foi administrada há algum tempo, tendo sido parcialmente depurada, deve-se diminuir a dose de protamina, pois seu excesso também tem efeito anticoagulante. Caso a concentração de heparina não seja conhecida, recomenda-se inicialmente não administrar mais que 1 mL de protamina 1.000 UI, injetando-se lentamente por via intravenosa.
Assim que for atingida a atividade de protrombina terapeuticamente desejada, descontinuar o uso de heparina e continuar o tratamento com anticoagulantes orais. É comum a continuidade do uso de heparina após o início do tratamento com varfarina, com o propósito de assegurar a anticoagulação e proteger contra uma possível hipercoagulabilidade de transição.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro 1.0298.0371

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Produzido por:
Apresentações: 5000 UI/0,25ml –ampolas com 0,25ml:
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - São Paulo - SP
Indústria Brasileira

Apresentação: 5000UI/mL – frascos-ampola com 5mL:
Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.
Av. das Quaresmas, n° 451 - Pouso Alegre – MG
Indústria Brasileira

Ou
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - São Paulo - SP
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2026.

R_0371_03

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2026	----	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL
01/03/2024	0255422/24-5	---	30/12/2021	8545947/21-0	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	15/08/2022	III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL.
25/04/2021	1584408/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	---	---	---	---	9. Reações Adversas – (Vigimed)	VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL
09/11/2017	2190442/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	---	---	---	---	APRESENTAÇÕES 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL.

		alteração de texto de bula – RDC 60/12					4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS		Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL
02/09/2014	0731667/14-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	---	---	---	---	APRESENTAÇÕES 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL
16/06/2014	0474497/14-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 e 50 frascos-ampola com 5 mL Caixas contendo 1 e 20 frascos-ampolas com 5 mL em estojos esterilizados. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL.