

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Heparin Belupo 25 000 IU/5 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 5000 IU heparinnatrija.
Jedna bočica s 5 ml otopine za injekciju sadrži 25000 IU heparinnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica s 5 ml otopine za injekciju sadrži 5,0 mg metilparahidroksibenzoata, 1,0 mg propilparahidroksibenzoata i 1,3 mmola (29,5) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bezbojna ili svijetlo žućkasta bistra otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- liječenje duboke venske tromboze
- liječenje plućne embolije
- liječenje nestabilne angine pectoris
- liječenje akutne periferne arterijske okluzije
- prevencija zgrušavanja krvi pri izvantjelesnoj cirkulaciji te tijekom postupka hemodijalize.

4.2. Doziranje i način primjene

Doza heparin natrija mora se odrediti za svakog bolesnika pojedinačno.

Doza ovisi o vrijednostima koagulacijskih parametara (vidjeti dio 4.4.), indikaciji za primjenu heparina, tjelesnoj težini i dobi bolesnika.

Doziranje

Liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije, nestabilne angine pectoris i akutne periferne arterijske okluzije:

Odrasli

Početna udarna doza lijeka:

Liječenje se započinje s 80 IU/kg ili 5000 IU heparina intravenski (u slučaju teške plućne embolije doza se može povećati na 10000 IU).

Doza održavanja:

Liječenje se nastavlja na jedan od sljedećih načina:

- u obliku kontinuirane iv. infuzije u dozi od 18 IU/kg/sat ili 1000 - 2000 IU/sat
- ili u obliku intravenskih injekcija u dozi od 5000 do 10000 IU svaka 4 sata.

Bolesnici starije životne dobi

U starijih bolesnika preporučuje se smanjiti dozu heparina.

Doziranje u djece i odraslih osoba manje tjelesne mase

Liječenje se započinje dozom od 50 IU/kg tjelesne mase intravenski.

Heparin se nastavlja primjenjivati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 15 do 25 IU/kg/sat ili u obliku intravenskih injekcija u dozi od 100 IU/ kg svaka 4 sata.

Kontrola laboratorijskih parametara, koju treba provoditi svakodnevno u isto vrijeme započevši 4-6 sati nakon početka liječenja, vrlo je bitna tijekom liječenja punom dozom heparina. Dozu heparina je potrebno prilagoditi na način da se vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) održe na 1,5- 2,5 x srednja vrijednost normalnog raspona ili kontrolne vrijednosti.

Prevenција zgrušavanja krvi pri izvantjelesnoj cirkulaciji i hemodijalizi:

Odrasli

Kardiopulmonalna premosnica:

Heparin se početno primjenjuje intravenski u dozi od 300 IU/kg tjelesne mase, a zatim se doza prilagođava kako bi se održalo aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) u rasponu od 400-500 sekundi.

Hemodijaliza i hemofiltracija:

Početno se primjenjuje doza heparina od 1000-5000, a zatim doza od 1000–2000 IU/sat prilagođena na način da vrijeme zgrušavanja bude dulje od 40 minuta.

Način primjene

Heparin se primjenjuje u obliku kontinuirane intravenske infuzije u 5%-tnoj otopini glukoze ili 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida te u obliku intravenske injekcije.

Volumen intravenske injekcije heparina ne smije biti veći od 15 ml.

Zbog kratkotrajnog učinka heparina, primjena u obliku kontinuirane iv. infuzije ima prednost pred primjenom u obliku intravenske injekcije.

Kod primjene pune doze heparina (terapijska primjena) doza se treba titrirati prema rezultatima koagulacijskih testova. Najčešće se koristi aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), a može se koristiti i anti Xa aktivnost. Ciljna vrijednost APTV-a kod terapijske primjene heparina je 1,5-2,5 puta veća od kontrolne vrijednosti (npr. ako kontrolni APTV iznosi 30 sekundi, onda je terapijski raspon 45-75 sekundi). Budući da kontrolne vrijednosti variraju između ustanova, svaka institucija treba imati vlastite nomograme. Mjerenje APTV-a treba vršiti prije početka terapije, 6 sati nakon početka primjene i 6 sati nakon svake promjene doze. Brzinu kontinuirane infuzije heparina treba prilagoditi tako da se postigne navedeni ciljni raspon APTV-a.

Nakon što su 2 uzastopne vrijednosti APTV-a unutar ciljnog raspona, naredna mjerenja se mogu vršiti u razmacima od 24 sata. Ako dođe do značajne promjene bolesnikovog kliničkog stanja (npr. ponovljena ishemija, krvarenje ili hipotenzija), APTV treba odrediti odmah te potom, ako je potrebno, korigirati dozu heparina.

Ukoliko se za monitoriranje učinka koristi anti Xa aktivnost, tada je ciljni raspon kod primjene nefrakcioniranog heparina u svrhu prevencije tromboze 0,1-0,4 IU/ml, a kod terapijske primjene 0,3-0,7 IU/ml.

Rezistencija na heparin

U bolesnika s promijenjenim odgovorom na heparin ili s rezistencijom na heparin može biti potrebno primijeniti veće doze heparina da bi se postigao željeni učinak (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

4.3. Kontraindikacije

Primjena Heparin Belupo otopine za injekciju je kontraindicirana u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- konzumacija veće količine alkohola
- aktivno krvarenje
- hemofilija ili neki drugi hemoragički poremećaj
- teška bolest jetre (uključujući varikozitete jednjaka)
- purpura
- teška hipertenzija
- aktivna tuberkuloza
- povećana kapilarna propusnost
- trombocitopenija
- nekroza kože nastala uslijed ranije primjene heparina supkutanim ili intravenskim putem zbog rizika od trombocitopenije
- operativni zahvati na mozgu, kralješničkoj moždini ili oku zbog posebne opasnosti od postoperativnog krvarenja
- zahvati na područjima na kojima postoji povećan rizik krvarenja
- u bolesnika koji su nedavno bili na operativnom zahvatu
- lumbalna punkcija ili regionalna anestezija.

Potrebno je pažljivo procijeniti rizik u odnosu na korist od primjene heparina u bolesnika sa sklonošću krvarenju, odnosno u bolesnika s hijatalnom hernijom, peptičkim ulkusom, neoplazmom, bakterijskim endokarditisom, retinopatijom, krvarećim hemoroidima, sumnjom na intrakranijalno krvarenje, cerebralnom trombozom ili prijetjećim pobačajem.

Menstruacijsko krvarenje nije kontraindikacija za primjenu heparina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika koji se liječe heparinom (u terapijskim ili preventivnim dozama) kod kojih dođe do trombotskih događanja poput:

- ishemijskog incidenta
- infarkta miokarda
- akutne ishemije donjih udova
- plućne embolije
- tromboflebitisa
- nekroze kože
- pogoršanja tromboze radi koje je bolesnik podvrgnut liječenju

mora se posumnjati na heparinom induciranu trombocitopeniju (HIT) i hitno provjeriti broj trombocita u krvi (vidjeti dio Heparinom inducirana trombocitopenija- HIT).

U bolesnika u kojih se heparin primjenjuje dulje od 5 dana potrebna je kontrola broja trombocita. Ako se razvije trombocitopenija, treba odmah prekinuti liječenje heparinom. Također je potrebno prije početka primjene heparina odrediti broj trombocita, kako bi se kasnije moglo usporediti vrijednosti trombocita s onima prije početka terapije.

U bolesnika s uznapredovalom bolesti jetre ili bubrega treba po potrebi smanjiti dozu heparina. Zbog nedefiniranih podataka o djelovanju ciroze i drugih bolesti jetre na kinetiku heparina, potrebno je praćenje antikoagulantnog djelovanja u bolesnika s oboljenjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

Rizik od krvarenja je povećan u bolesnika s teškim poremećajem bubrežne funkcije te u starijih osoba (osobito žena).

Poseban oprez je potreban u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na niskomolekularne heparine.

U većine bolesnika preporučena shema doziranja niskim dozama heparina ne uzrokuje promjene u vremenu zgrušavanja. Međutim, zbog individualnog odgovora bolesnika na heparin, neophodno je pratiti vrijeme zgrušavanja prije velikih kirurških zahvata.

Preporučuje se oprez kod spinalne ili epiduralne anestezije zbog rizika od nastajanja spinalnog hematoma.

Heparin može dovesti do hiperkalijemije supresijom adrenalnog lučenja aldosterona. To se najčešće događa u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajivanjem bubrega, postojećom metaboličkom acidozom, povećanom razinom kalija u plazmi te u bolesnika koji uzimaju lijekove koji štede kalij. Čini se da se rizik od hiperkalijemije povećava s duljinom trajanja terapije ali je hiperkalijemija obično reverzibilna. Kontrola razine kalija potrebna je u rizičnih bolesnika prije početka liječenja heparinom te u svih bolesnika u kojih se heparin primjenjuje dulje od 7 dana.

Motrenje broja trombocita:

Zbog rizika od heparinom inducirane trombocitopenije (HIT-a), nužno je motriti broj trombocita, neovisno o indikaciji za liječenje i primijenjenoj dozi. Potrebno je odrediti broj trombocita prije liječenja, zatim dva puta tjedno kroz 21 dan. Valja naglasiti da kod bolesnika koji su primali heparin unutar proteklih 100 dana, prvo određivanje trombocita treba izvršiti već 24 sata nakon početka ponovne terapije heparinom. Ukoliko je u određenim slučajevima potrebno nastaviti s liječenjem u periodu duljem od navedenog, broj trombocita treba određivati jednom tjedno sve do prestanka liječenja.

Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT):

Postoji rizik od razvoja ozbiljne, heparinom inducirane trombocitopenije imunološkog podrijetla (inducirana je nefrakcioniranim heparinom ili, rjeđe, heparinom niske molekulske mase). Imunološki posredovan HIT naziva se još i tipom 2 HIT-a, a njegova glavna klinička značajka je da istovremeno dovodi do sklonosti klinički značajnoj trombozi i krvarenju (vidjeti dio 4.8.).

Na HIT valja posumnjati kad kod bolesnika za vrijeme terapije heparinom dođe do pada broja trombocita $< 100\ 000/\text{mm}^3$ i/ili je prisutan relativni pad u broju trombocita za $>30\%$ u dva uzastopna mjerenja. Na HIT također valja posumnjati ako za vrijeme terapije dođe do novonastale tromboze, oštećenja ili nekroze kože. Do HIT-a uglavnom dolazi između 4. i 14. dana nakon početka primjene heparina (najčešće oko 10-og dana), ali se može javiti i puno ranije kod bolesnika s prethodnom anamnezom HIT-a. Zbog navedenog, vrlo je važno pažljivo uzimanje anamneze. Također, ponovljena primjena lijeka može dovesti do ponovne pojave neželjenih učinaka, te takav međuodnos može biti prisutan godinama, čak i kroz cijeli životni vijek (vidjeti dio 4.3.).

U svim slučajevima, pojava HIT je hitna situacija i zahtjeva savjet specijalista.

Svaki značajni pad broja trombocita (za $>30\%$ od početne vrijednosti) je razlog za trenutačnu kliničku procjenu vjerojatnosti HIT-a. Ukoliko se procijeni da se možda radi o razvoju HIT-a, potrebno je odmah prekinuti primjenu svih oblika heparinskih pripravaka ne čekajući rezultate laboratorijske potvrde HIT-a.

U navedenim uvjetima, hitne mjere koje je potrebno poduzeti ne ovise o rezultatima *in vitro* ili imunoloških testova agregacije trombocita, budući da ih provode samo specijalizirani laboratoriji te se rezultati dobivaju, u najboljem slučaju, tek nakon nekoliko dana. Unatoč navedenom potrebno je provesti ove testove kako bi se potpomoglo dijagnosticiranje navedene komplikacije. Potrebno je odmah provesti prevenciju i/ili liječenje trombotskih komplikacija HIT-a.

Ukoliko je nužno nastaviti s antikoagulantnim liječenjem, heparin je potrebno zamijeniti drugim antikoagulantnim lijekom u profilaktičkoj ili terapijskoj dozi, ovisno o pojedinom slučaju. Mogu se koristiti direktni inhibitori trombina (bivalirudin i argatroban) ili indirektni inhibitori faktora Xa (fondaparinuks i danaparoid).

Niskomolekulski heparin se ne smije koristiti kao zamjenski antikoagulant, a varfarin se može primijeniti tek kad se normalizira broj trombocita. U slučaju klinički značajnog krvarenja može se kod bolesnika s HIT-om izvršiti nadoknada koncentrata trombocita.

Rezistencija na heparin

Postoje značajne varijacije u individualnom odgovoru bolesnika na antikoagulantni učinak heparina.

Rezistencija na heparin, definirana kao neadekvatan odgovor na heparin primijenjen u standardnoj dozi za postizanje terapijskog učinka, javlja se u 5-30% bolesnika.

U kontekstu venskog tromboembolizma, kod rezistencije na heparin potrebno je prema definiciji primijeniti >35 000 IU/24 h za održavanje terapijskog raspona APTV-a (aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena).

Čimbenici koji pogoduju razvoju rezistencije na heparin su sljedeći:

- aktivnost antitrombina III za 60% manja od normalne (rezistencija na heparin ovisna o antitrombinu III). Smanjena aktivnost antitrombina III može biti nasljedna, ali je češće stečena (uglavnom kao posljedica preoperativnog liječenja heparinom, zbog kronične bolesti jetre, nefrotskog sindroma, kardiopulmonalne prenosnice, niskog stupnja diseminirane intravaskularne koagulacije ili je inducirana uporabom lijekova, npr. aprotininom, estrogenom ili nitroglicerinom).
- normalna ili povišena razina antitrombina III (rezistencija na heparin neovisna o antitrombinu III) u sljedećim slučajevima:
 - tromboembolijski poremećaji
 - povećan klirens heparina
- povišena razina proteina koji vežu heparin, faktora VII, von Willebrandovog faktora, fibrinogena, trombocitnog faktora 4 ili glikoproteina bogatog histidinom
- aktivna infekcija (sepsa ili endokarditis), druge akutne bolesti, maligni tumori, peripartalni i postpartalni period
- preoperativna primjena intraaortalne balonske crpke (IABP, engl. Intra-Aortic Balloon Counterpulsation)
- trombocitopenija
- trombocitoza
- starija životna dob
- koncentracija albumina u plazmi ≤ 35 g/dl
- relativna hipovolemija.

Rezistencija na heparin se također može često razviti u akutno bolesnih osoba, u bolesnika koji boluju od malignih bolesti te tijekom trudnoće i nakon poroda.

Heparin može pojačati i produljiti menstrualno krvarenje. U slučaju neobično obilnog ili acikličkog krvarenja, mora se provesti opsežan ginekološki pregled kako bi se isključio bilo koji organski uzrok.

Kod dugotrajne primjene (mjeseci), osobito u većim dozama i u bolesnika s predispozicijom, može se razviti ili pogoršati postojeća osteoporoza.

Zbog heparina mogu biti netočni nalazi mnogih laboratorijskih pretraga, npr. onih kojima se određuju brzina sedimentacije krvi, otpornost eritrocita i komplementarno vezivanje. Heparin može utjecati na protrombinsko vrijeme; o tome se mora voditi računa pri određivanju vrijednosti za kumarinske derivate. Liječenje heparinom može dovesti do netočnih nalaza testova funkcije štitnjače (npr. zavaravajuće visokih vrijednosti T3 i T4).

Heparin Belupo otopina za injekciju sadrži propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat
Heparin Belupo otopina za injekciju sadrži propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat kao konzervanse. Potreban je oprez prilikom propisivanja ovog lijeka osjetljivim skupinama bolesnika. Propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene) i, iznimno, bronhospazam.

Heparin Belupo otopina za injekciju sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 29,5 mg natrij po bočici (5,9 mg/ml otopine). To odgovara 1,48 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aliskiren

Pri istodobnoj primjeni s aliskirenom može doći do hiperkalijemije.

Analgetici

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene heparina s lijekovima koji utječu na agregaciju trombocita, npr. acetilsalicilatna kiselina, ostali nesteroidni antireumatici. Zabranjena je istodobna primjena ketorolaka čak i s niskim dozama heparina, zbog povećanog rizika od krvarenja.

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita i sl.

Tijekom istodobne primjene heparina s oralnim antikoagulansima, epoprostenolom, klopidogrelom, tiklopidinom, streptokinazom, urokinazom, alteplazom, dipiridamolom, otopinom dekstrana ili drugim lijekovima koji utječu na koagulaciju povećan je rizik od krvarenja.

Tijekom liječenja dekstranom 40 (sistemska primjena) i nakon prekida liječenja potrebno je prilagoditi doze heparina kako ne bi došlo do hipokoagulabilnosti.

Cefalosporini

Neki cefalosporini, npr. cefaklor, cefiksini i ceftriakson, mogu utjecati na proces koagulacije, pa je stoga prilikom istodobne primjene heparina povećan rizik krvarenja.

ACE inhibitori

Pri istodobnoj primjeni s ACE inhibitorima može doći do hiperkalijemije.

Antagonisti angiotenzinskih receptora

Pri istodobnoj primjeni s antagonistima angiotenzinskih receptora može doći do hiperkalijemije.

Diuretici koji štede kalij

Pri istodobnoj primjeni s diureticima koji štede kalij može doći do hiperkalijemije.

Nitrati

Istodobna primjena gliceriltrinitrata u infuziji može rezultirati smanjenjem učinka heparina.

Oritavancin i telavancin

Može smanjiti terapijski učinak heparina. Oritavancin također može arteficiojno povećati rezultate laboratorijskih testova koji se uobičajeno koriste za monitoriranje učinka heparina, što može dovesti do pogrešnih odluka u smislu smanjenja doze heparina.

Probenecid

Probenecid može pojačati antikoagulacijski učinak heparina.

Progestini

Mogu smanjiti terapijski učinak heparina. Potencijalni protrombotski učinci nekih progestina i kombinacija progestina i estrogena može poništiti antikoagulantne učinke heparina.

Pušenje

Nikotin može djelomično neutralizirati antikoagulacijski učinak heparina, stoga može biti potrebno povećati dozu heparina u pušača.

Dijagnostički testovi

Utjecaj heparina na dijagnostičke testove može se očitovati kao pseudohipokalcemija (u bolesnika na hemodijalizi), prividno povećanje ukupnog tiroksina i trijodotironina, simulacija metaboličke acidoze te inhibicija lizata u kromogenom testu za određivanje endotoksina. Heparin također može utjecati na određivanje aminoglikozida imunološkim metodama.

Kortikosteroidi (glukokortikosteroidi)

Kortikosteroidi (glukokortikosteroidi) (izuzev hidrokortizona koji se koristi kao nadomjesna terapija za liječenje Addisonove bolesti) (sistemska primjena i ponekad kod lokalne primjene: intramuskularna, intraatrikularna, kutana i rektalno ispiranje).

Pri primjeni visokih doza i kod liječenja dužeg od 10 dana moguće je povećani rizik hemoragije koji je specifičan za terapiju kortikosteroidima (sluznice želuca, osjetljivost krvnih žila).

Ukoliko se ova kombinacija ne može izbjeći, potrebno je klinički nadzirati bolesnika.

Digitalis, tetraciklini i antihistaminici umanjuju učinak heparina.

Oprez je također potreban pri istodobnoj primjeni heparina s: visokim dozama penicilina, nekim kontrastnim sredstvima, asparaginazom, alkoholom, aprotininom i paliferminom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena heparina nije kontraindicirana u trudnoći. Heparin ne prolazi kroz placentu. Odluka o primjeni heparina tijekom trudnoće treba biti utemeljena na procjeni odnosa između rizika i koristi.

Zabilježeni su slučajevi smanjene gustoće kostiju u majki koje su bile na dugotrajnoj terapiji heparinom tijekom trudnoće.

Kod primjene heparina tijekom trudnoće i neposredno nakon poroda povećan je rizik od krvarenja u majke.

Dojenje

Heparin se ne izlučuje u majčino mlijeko i ne prolazi kroz gastrointestinalnu barijeru te se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima heparina na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju heparina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA prikazu učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava.

Vrlo često ($\geq 1/10$)
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Krvožilni poremećaji

Često: hemoragija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.).

Endokrini poremećaji

Rijetko: može doći do razvoja adrenalne insuficijencije koja je posljedica adrenalnog krvarenja. Djelovanjem produkata heparina može nastati hipoaldosteronizam te posljedično povećanje plazmatske razine kalija. Rijetko se može pojaviti klinički značajna hiperkalijemija, a naročito u bolesnika s kroničnim zatajavanjem bubrega te šećernom bolešću.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Ponekad se javlja trombocitopenija (vidjeti dio 4.4). Poznate su dvije vrste heparinom inducirane trombocitopenije, Tip I i Tip II.

Često: Tip I se češće javlja, blage je i prolazne naravi (obično $> 50 \times 10^9/l$) te nastaje unutar 1-5 dana nakon početka liječenja heparinom.

Rijetko: Tip II se rjeđe javlja i češće je povezan s teškom trombocitopenijom (obično $< 50 \times 10^9/l$). Radi se o imunološki posredovanoj reakciji koja nastaje nakon više od jednog tjedna primjene (moguće i ranije u bolesnika koji su ranije bili liječeni heparinom). Povezuje se sa stvaranjem protutijela protiv agregacije trombocita i tromboemboličkim komplikacijama što može prethoditi nastanku trombocitopenije. U tom slučaju treba odmah prekinuti primjenu heparina.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: pri dugotrajnoj primjeni (više od nekoliko mjeseci) zabilježeni su slučajevi osteoporoze. Značajna demineralizacija kostiju zabilježena je u žena koje su uzimale više od 10000 IU heparina na dan tijekom najmanje 6 mjeseci.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Pri dugotrajnoj primjeni heparina kroz više od nekoliko mjeseci zabilježeni su i slučajevi alopecije.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: mogu se javiti reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, konjunktivitis, rinitis, astmu, cijanozu, tahipneju, osjećaj pritiska, vrućicu, zimicu, angioedem i anafilaktički šok.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: moguća je pojava lokalne iritacije i nekroze kože.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Zabilježeni su slučajevi prijavizma.

Pretrage

Povišene vrijednosti serumskih transaminaza koje nastaju kao posljedica primjene heparina, obično se normaliziraju nakon prekida terapije.

Tijekom liječenja heparinom dolazi do oslobađanja lipoproteinske lipaze u plazmi, što može nakon prekida liječenja heparinom dovesti do povratne hiperlipidemije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Potencijalna opasnost predoziranja heparinom je krvarenje, rizik kojeg se smanjuje pažljivom laboratorijskom kontrolom. Rizik od nastanka krvarenja je proporcionalan stupnju hipokoagulabilnosti (APTT vrijednost) i vaskularnom integritetu pojedinog bolesnika.

Kod blažih krvarenja obično je dovoljan prekid terapije. U težim slučajevima potrebno je odrediti vrijeme zgrušavanja te broj trombocita. U slučaju produljenog vremena zgrušavanja intravenski se primjenjuje specifični antagonist heparina protaminsulfat u dozi od 1 mg na svakih 100 IU heparina kojeg treba neutralizirati. Učinkovita doza protamina ovisi o injiciranoj dozi heparina i vremenu koje je proteklo nakon injiciranja heparina, s mogućnošću smanjenja doze antidota. Protaminsulfat u bolusu treba davati sporo tijekom više od 10 minuta pri čemu se ne smije prekoračiti doza od 50 mg. Ukoliko je proteklo više od 15 minuta nakon primjene heparina potrebne su niže doze protaminsulfata.

U slučaju masivne oralne ingestije heparina, u načelu ne dolazi do ozbiljnih posljedica, budući da on ima vrlo malenu gastrointestinalnu apsorpciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, ATK oznaka: B01AB01

Heparin neizravno djeluje na mnogobrojnim mjestima u procesu zgrušavanja krvi, pojačavajući inhibitorno djelovanje antitrombina III (heparinskog kofaktora) na nekoliko aktiviranih faktora koagulacije, uključujući trombin (faktor IIa) i faktore IXa, Xa, XIa i XIIa, stvarajući s njima kompleks i izazivajući konformacijsku promjenu u molekuli antitrombina III. Inhibicija aktiviranog faktora Xa interferira sa stvaranjem trombina i tako inhibira različite učinke trombina u koagulaciji. Heparin također ubrzava stvaranje kompleksa antitrombin III - trombin, inaktivirajući tako trombin i sprječavajući pretvorbu fibrinogena u fibrin. Ti učinci sprječavaju rast postojećih tromba. Da bi se inaktivirao trombin potrebne su veće doze heparina nego da bi se inhibiralo njegovo stvaranje. Heparin također sprječava stvaranje stabilnog fibrinskog tromba inhibirajući aktivaciju fibrin stabilizirajućeg faktora koju pospješuje trombin.

Heparin nema fibrinolitičkog učinka. Heparin u terapijskim dozama produljuje parcijalno vrijeme tromboplastina, vrijeme trombina, vrijeme zgrušavanja krvi i aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Heparin se ne apsorbira iz probavnog sustava, pa se mora primijeniti iv. Intravenska primjena rezultira neposrednim antikoagulantnim učinkom. Trajanje učinka ovisi o dozi.

Distribucija

Raspodjeljuje se plazmom uglavnom vezan na proteine, pretežno lipoproteine niske gustoće, a također i na globuline i fibrinogen.

Biotransformacija

Heparin brzo odlazi iz plazme s prosječnim poluvremenom od 1 do 6 sati (prosječno 1,5 sat), ovisno o dozi i putu primjene, te s velikim inter- i intraindividualnim razlikama.

Te vrijednosti se mogu povećati u bolesnika sa zatajivanjem bubrega, smanjenom funkcijom jetre ili debljinom.

Djelomično se metabolizira u jetri pomoću heparinaze i retikuloendotelnog sustava.

Eliminacija

Heparin se izlučuje putem bubrega, uglavnom u obliku metabolita. Nakon iv. primjene visokih doza do 50% heparina može se izlučiti nepromijenjeno.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti promjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Metilparahidroksibenzoat
Propilparahidroksibenzoat
Natrijev klorid
Kloridna kiselina
Natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Heparin je inkompatibilan s mnogim lijekovima koji se primjenjuju u obliku injekcija, npr. nekim antibioticima, opioidnim analgeticima i antihistaminicima.

Sljedeći lijekovi su inkompatibilni s heparinom: alteplaza za injekciju, amikacinsulfat, amiodaronklorid, ampicilinnatrij, aprotinin, benzilpenicilinkalij ili benzilpenicilinnatrij, cefalotinnatrij, klorpromazinklorid, ciprofloksacin laktat, cisatrakurij besilat, citarabin, dakarbazin, daunorubicinklorid, diazepam, doksorubicinklorid, droperidol, eritromicinlaktobionat, gentamicinsulfat, haloperidol laktat, hijaluronidaza, hidrokortizonsukcinat, kanamicinsulfat, labetalolklorid, meticilinnatrij, metotrimoprazin, netilmicinsulfat, nikardipinklorid, oksitetraciklinklorid, petidinklorid, polimiksin B sulfat, prometazinklorid, streptomicinsulfat, tobramicin, triflupromazinklorid, vankomicinklorid i vinblastinsulfat.

Dobutaminklorid i heparin se ne smiju miješati ili primjenjivati kroz isti intravenski sustav, jer to uzrokuje precipitaciju.

Heparin i reteplaza su inkompatibilni kada se miješaju u otopini.

Ako se reteplaza i heparin primjenjuju kroz isti intravenski sustav, potrebno je ispiranje s 0,9%-tnom fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom glukoze prije i nakon injekcije reteplaze.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti lijeka nakon razrjeđivanja: Nakon razrjeđivanja s otopinama za infuziju (0,9%-tna otopina natrijevog klorida, 5%-tna otopina glukoze) dokazana je fizikalna i kemijska stabilnost razrijeđenih otopina 24 sata na temperaturi 4°C i na sobnoj temperaturi. S mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 4°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, 10 bočica u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-123335521

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. travanj 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. ožujak 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. svibnja 2021.