

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

HEPARIN PANPHARMA 5 000 IU/ml otopina za injekciju /infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 5.000 IU heparinnatrija.

Jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 25.000 IU heparinnatrija.

Heparinnatrij je proizveden iz crijevne mukoze svinja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: benzilni alkohol (10 mg/ml), natrij (23,5 mg/bočici); vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju / infuziju

Bezbojna do blago žuta, bistra otopina; pH vrijednost 5.0 - 7.5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Prevencija tromboembolijskih događaja.
- Liječenje:
 - duboke venske tromboze,
 - plućne embolije,
 - akutne periferne arterijske okluzije,
 - akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije
 - akutnog koronarnog sindroma s ST elevacijom
- Prevencija tromboembolijskih događaja kod bolesnika s fibrilacijom atrijske prevodne sustave liječenih kardioverzijom
- Prevencija zgrušavanja krvi pri vanećeljsnoj cirkulaciji te tijekom postupka hemodijalize.

4.2. Doziranje i način primjene

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 ili potkožne 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 (terapijske primjene) 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.

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.

Preporučeno doziranje

Prevenција tromboembolijskih događaja (primjena 'niske doze'):

Za prevenciju tromboembolije preporučuje se potkožna injekcija. Opće preporuke za doziranje kod prevencije tromboembolije:

Prije- i poslijeoperacijska prevencija tromboembolije

Za prijeoperacijsku prevenciju primjenjuje se 5000 – 7500 IU supkutano, približno 2 sata prije operacije. Za postoperacijsku prevenciju, ovisno o riziku od tromboze, obično se primjenjuje 5000 IU supkutano svakih 8 – 12 sati ili 7500 IU supkutano svakih 12 sati do mobilizacije bolesnika ili postizanja odgovarajućeg učinka peroralnog antikoagulansa. Za bolesnike koji idu na totalnu artroplastiku kuka, koljena ili operaciju frakture femura, preporuča se provoditi prevenciju tromboembolije kroz minimalno 10-14 dana. U pojedinim slučajevima mogu biti potrebne kontrole APTV-a (aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena) ili anti Xa aktivnosti radi prilagodbe doze, ali ih kod primjene heparina u svrhu prevencije embolije nije potrebno određivati rutinski.

Profilaksa kod bolesnika koji ne idu na operacijski zahvat

(npr. kod dugotrajne vezanosti za krevet, povećane sklonosti razvoju tromboze zbog prirode osnovne bolesti, odnosno primarne ili sekundarne trombofilije)

Ovisno o riziku od tromboze, obično se primjenjuje 5000 IU supkutano svakih 8 – 12 sati ili 7500 IU supkutano svakih 12 sati. Doza se mora prilagoditi riziku od tromboze i stupnju aktivnosti koagulacijskog sustava, a može se korigirati na temelju kontrola APTV-a ili anti Xa aktivnosti, ali rutinsko mjerenje nije potrebno.

Liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije

Liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije se nastavlja do punog učinka peroralnog koagulansa. Ukoliko se liječenje nastavlja varfarinom, treba ga započeti primjenjivati prvog ili drugog dana liječenja. Paralelna primjena s heparinom se nastavlja kroz minimalno 5 dana sve dok INR nije unutar ciljnog raspona kroz barem dva uzastopna dana, nakon čega se nastavlja samo varfarin.

Odrasli

Početna udarna doza lijeka:

80 IU/kg ili 5000 IU heparina intravenski (u slučaju teške plućne embolije, doza se može povećati na 10 000 IU).

Doza održavanja:

18 IU/kg/h ili 1000 IU/sat, u obliku kontinuirane iv. infuzije ili 5000 do 10 000 IU/ 4 sata, u obliku intravenskih injekcija.

Liječenje akutne periferne arterijske okluzije

U bolesnika s akutnom ishemijom ekstremiteta zbog arterijske embolije ili tromboze primjena heparina započinje se odmah, uz preporučenu terapiju reperfuzijom (kirurškom ili medikamentoznom).

Početna udarna doza lijeka: 5000 IU heparina intravenski.

Doza održavanja: 1000- 2000 IU/sat
ili
5000 do 10 000 IU/ 4 sata, u obliku intravenskih injekcija.

Liječenje akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije

Početna udarna doza lijeka: 60-70 IU/kg do maksimalne doze od 5000 IU heparina intravenski.
Doza održavanja: 12-15 IU/kg/sat ili maksimalno 1000 IU/sat. Optimalno trajanje terapije nije poznato, ali se uglavnom provodi kroz 2 dana ili do perkutane koronarne intervencije.

Stupanj antikoagulantnog učinka se obično monitorira mjerenjem APTV-a, s ciljnom vrijednosti koja je 1.5-2.5 puta veća od kontrolne vrijednosti.

U sklopu perkutane koronarne intervencije heparin se daje kao i.v. bolus, uglavnom 70-100 IU/kg ili 50-70 IU/kg u kombinaciji s primjenom inhibitora GPIIb/IIIa. Primjena nefrakcioniranog heparina se prekida nakon perkutane koronarne intervencije, osim u slučaju utvrđene indikacije povezane s intervencijom ili bolesnikovim kliničkim stanjem.

Liječenje akutnog koronarnog sindroma s ST elevacijom

Heparin se može primijeniti kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s ST elevacijom.
Bolesnici liječeni perkutanom koronarnom intervencijom:
Udarna doza lijeka: 70-100 IU/kg ili 50-60 IU/kg u kombinaciji s primjenom inhibitora GPIIb/IIIa.

Bolesnici liječeni fibrinolizom:

Udarna doza lijeka: 60 IU/kg (maksimalno 4000 IU) heparina intravenski.
Doza održavanja: 12 IU/kg/sat (maksimalno 1000 IU/sat). Nastavlja se kroz minimalno 48 sati, a preporučljivo za vrijeme cijele hospitalizacije ili do revaskularizacije.
Ciljni APTV je 1.5-2 puta veći od kontrolne vrijednosti.

Prevenција tromboembolijskih događaja kod bolesnika s fibrilacijom atriја liječenih kardioverzijom

U bolesnika s fibrilacijom atriја liječenih kardioverzijom preporuča se primjena heparina s titriranjem doze prema anti Xa aktivnosti u rasponu od 0.3-0.7 IU/ml. Nakon kardioverzije nastavlja se s paralelnom primjenom heparina i antagonista vitamina K do postizanja terapijskog raspona INR-a (2.0-3.0). Nakon toga se primjena heparina obustavlja, a trajanje terapije antagonistom vitamina K ovisi o stupnju rizika za moždani udar.

Bolesnici starije životne dobi

U starijih bolesnika preporuča se smanjiti dozu heparina.

Doziranje u djece i odraslih osoba manje tjelesne težine

Udarna doza lijeka:

50 IU/kg tjelesne mase intravenski

Doza održavanja:

15 do 25 IU/kg/sat, u obliku kontinuirane iv. infuzije ili
250 IU/kg svakih 12 sati, u obliku supkutane injekcije,
100 IU/kg svaka 4 sata, u obliku intravenskih injekcija

Prevenција zgrušavanja krvi pri vantjelesnoj cirkulaciji i hemodijalizi:

Odrasli

Kardiopulmonalna prenosnica:

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 IU, a zatim doza od 1000–2000 IU/sat, prilagođena na način da vrijeme zgrušavanja bude dulje od 40 minuta.

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 ovog lijeka je kontraindicirana u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar heparin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- teška trombocitopenija,
- tip 2 heparinom inducirane trombocitopenije (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi* - HIT),
- aktivno nekontrolirano klinički značajno krvarenje (osim u sklopu diseminirane intravaskularne koagulacije),
- nekroza kože nastala uslijed ranije primjene heparina supkutanim ili intravenskim putem,
- krvarenje u mozgu, recentna trauma ili operacija središnjeg živčanog sustava, operacija oka, krvarenje u rožnicu,
- zahvati u kojima postoji povećan rizik krvarenja,
- prijeteci pobačaj.

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 'Mjere opreza pri uporabi').

U bolesnika u kojih se heparin primjenjuje dulje od 5 dana potrebna je kontrola broja trombocita. Ako se razvije trombocitopenija, potrebno je 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 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.

Heparin suprimira adrenalno lučenje aldosterona što vrlo rijetko može dovesti do hipoaldosteronizma, praćenog hiperkalemijom i/ili metaboličkom acidozom s normalnim anionskim procjepom, odnosno do tipa IV renalne tubularne acidoze. Posebno visok rizik prisutan je kod bolesnika s dijabetesom, kroničnim zatajenjem bubrega, bolesnika s postojećom metaboličkom acidozom i/ili hiperkalemijom, te bolesnika koji uzimaju lijekove koji djeluju na os renin-angiotenzin-aldosteron, odnosno lijekove koji mogu povisiti razine kalija u krvi, poput beta blokatora, direktnih inhibitora renina, ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora, blokatora mineralokortikoidnih receptora, blokatora epitelnih kanalića za natrij u distalnom tubulu (diuretici koji štede kalij) i NSAIL. Rizik od hiperkalemije se povećava s duljinom trajanja liječenja, ali je hiperkalemija najčešće reverzibilna. U slučaju produljenog liječenja, kod bolesnika s visokim rizikom potrebno je mjeriti koncentracije kalija u krvi. 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.

Rizik od krvarenja je povećan u starijih osoba (osobito žena).

Zbog nedefiniranih podataka o djelovanju ciroze i drugih bolesti jetre na kinetiku heparina, potrebno je praćenje antikoagulantnog djelovanja u pacijenata sa oboljenjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

Motrenje broja trombocita:

Zbog rizika od 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 nakon 24 sata nakon početka ponovne terapije heparinom. Ukoliko je u određenim slučajevima potrebno nastaviti s liječenjem u periodu dužem 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 ili 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 međudodnos 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 antikoagulans, 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, se javlja 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.

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)
- tromboembolijski poremećaji
- povećan klirens heparina
- povišena razina proteina koji vežu heparin, faktor VIII, von Willebrandov faktor, fibrinogen, trombocitni faktor 4 ili glikoproteine bogate histidinom
- povišena razina reaktanata akutne faze upale, budući da mnogi od njih vežu heparin: aktivna infekcija (sepsa ili endokarditis), druge akutne bolesti, maligni tumori, peripartalni i postpartalni period
- preoperativno IABP (Intra-Aortic Balloon Counterpulsation)
- trombocitopenija
- trombocitoza
- starija životna dob
- koncentracija albumina u plazmi ≤ 35 g/dl
- relativna hipovolemija

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).

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 50 mg benzilnog alkohola u jednoj 5 ml bočici, što odgovara 10 mg/ml otopine. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem („sindrom dahtanja“) u male djece i smrću u novorođenčadi.

Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može pojaviti toksičnost.

Zbog toga novorođenčad (do 4 tjedna starosti) ne smije primati ovaj lijek.

Zbog rizika nakupljanja u male djece ovaj lijek se ne smije primjenjivati dulje od tjedan dana u male djece (mlađi od 3 godine).

Opravdanost primjene ovog lijeka u trudnica i dojilja treba procijeniti. To je zato što se velike količine benzilnog alkohola mogu akumulirati i uzrokovati metaboličku acidozu.

Ovaj lijek treba s oprezom primijeniti u pacijenata s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu akumulirati i izazvati metaboličku acidozu.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 23,5 mg natrija po bočici, što odgovara 1,18% 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 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, klopidogetrelom, prasugrelom, tikagrelomom, 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, cefiksim 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 arteficijelno 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 pseudo-hipokalcemija (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 moguć 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

Heparin ne prolazi kroz placentarnu barijeru.

Nema dokazanih malformacija ili fetotoksičnih učinaka na životinjama ili ljudima.

Potreban je oprez prilikom primjene ovog lijeka kod trudnica zbog rizika od uteroplacentarnog krvarenja, posebice za vrijeme poroda. Stoga se u slučaju planirane indukcije trudova ili planiranog poroda carskim rezom primjena heparina treba pred porod prekinuti.

Ukoliko se planira epiduralna anestezija mora se prekinuti liječenje heparinom (vidjeti dio 4.3.). Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod prijetjećeg pobačaja.

S obzirom da benzilni alkohol može proći placentu, potrebno je procijeniti opravdanost primjene ove formulacije heparina u trudnoći.

Smanjena gustoća kostiju zabilježena je pri dugotrajnoj terapiji heparinom tijekom trudnoće.

Dnevne visoke doze heparina u trajanju od više od 3 mjeseca može povećati rizik od osteoporoze u trudnica.

Dojenje

Heparin se ne izlučuje u majčino mlijeko i ne prolazi kroz gastrointestinalnu barijeru. Zbog navedenog, tijekom liječenja heparinom moguće je dojenje.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima heparina na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema organskom sustavu i MEdDRA-inom nazivlju.

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)

- **Poremećaji krvi i limfnog sustava**

Prijavljeni su znakovi trombocitopenije. Postoje dva tipa, tip I i tip II.

Često: Tip I, koji je obično umjeren ($> 100\ 000/\text{mm}^3$), s ranim javljanjem simptoma (prije dana 5)

Rijetko: Tip II, ozbiljna imunoalergijska trombocitopenija

Nepoznata: Hipereozinofilija, ponekad popraćena osipom.

- **Krvožilni poremećaji**

Često: Znakovi hemoragije kod postojanja rizičnih faktora poput organskih lezija koje su podložne krvarenju, zatajenja bubrega, određenih kombinacija lijekova (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Nepoznato: Krvarenje, pogotovo u kožu, mukozne membrane, rane, gastrointestinalni i mokraćni sustav.

- **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Rijetko: Kutana nekroza na mjestu primjene injekcije/infuzije. Ova nuspojava se može predvidjeti uočavanjem purpura ili eritema, infiltrata i boli na mjestu primjene. Smjesta treba prekinuti s liječenjem.

Vrlo rijetko: Alopecija

- **Poremećaji imunološkog sustava**

Rijetko: Preosjetljivost, posebice urtikarija, konjunktivitis, rinitis, astma, cijanoza, tahipneja, stezanje u prsima, vrućica, trnci i angioedem

Vrlo rijetko: Anafilaktički šok

- **Poremećaji jetre i žuči**

Često: Povišene razine aminotransferaza i gama-glutamil transferaza

- **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki**

Vrlo rijetko: Prijapizam

- **Poremećaji metabolizma i prehrane**

Rijetko: Hipoaldosteronizam sa hiperkalemijom i/ili metaboličkom acidozom posebice kod bolesnika sa visokim rizikom (bolesnici s dijabetesom, bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, bolesnika s postojećom metaboličkom acidozom, te bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu povisiti razine kalija u krvi, poput ACE inhibitora i NSAIL). Rizik od hiperkalemije se povećava s duljinom trajanja liječenja ali je hiperkalemija obično reverzibilna. U slučaju produljenog liječenja, kod bolesnika s visokim rizikom potrebno je mjeriti koncentracije kalija u krvi.

- **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva**

Nakon dugotrajne primjene (mjeseci) može se razviti osteoporoza, prvenstveno kod primjene većih doza, osobito u bolesnika s predispozicijom za osteoporozu.

- **Endokrini poremećaji**

Nepoznato: Insuficijencija nadbubrežne žlijezde.
Tijekom antikoagulantne terapije došlo je do krvarenja u nadbubrežnoj žlijezdi, s posljedičnom akutnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde. Stoga takvo liječenje treba prekinuti u bolesnika koji razviju znakove i simptome akutnog krvarenja i insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Početak korektivne terapije ne bi trebao ovisiti o laboratorijskoj potvrdi dijagnoze, jer svako kašnjenje u akutnoj situaciji može rezultirati smrću pacijenta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet 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

Primjena visokih doza lijeka može dovesti do slučajnog predoziranja i uzrokovati hemoragijske komplikacije. Rizik od nastanka krvarenja je proporcionalan stupnju hipokoagulabilnosti (APTT vrijednost) i vaskularnom integritetu pojedinog bolesnika.

Antidot je protaminsulfat koji neutralizira heparin stvarajući neutralizirajući kompleks s heparinom. 100 anti-heparinskih jedinica protamina neutralizira aktivnost 100 IU heparina (1 mg na svakih 100 IU heparina).

Učinkovita doza protamina ovisi o:

- injiciranoj dozi heparina,
- 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.

Međutim, prilikom primjene antidota moraju se uzeti u obzir moguće nuspojave.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, heparinska grupa

ATK oznaka: B01AB01

Nefrakcionirani heparin, pokazuje trenutni antikoagulantni učinak. Njegov je biološki učinak ovisan o endogenom antikoagulansu antitrombinu. Heparin pojačava inhibitorno djelovanje antitrombina III, neizravno djelujući na mnogobrojnim mjestima u procesu zgrušavanja krvi. Heparin funkcionira kao kofaktor u reakcijama između antitrombina i proteaza (trombina odnosno faktora IIa, IXa i Xa) tvoreći s njima stabilne komplekse.

Vezanje heparina na antitrombin (antitrombin III) značajno povećava (x 1.000) prirodnu inhibitornu aktivaciju trombina, faktora Xa i svih aktiviranih koagulacijskih faktora, što dovodi do snažne antikoagulantne aktivnosti, koja ovisi o koncentraciji heparina, koncentraciji antitrombina i koagulacijskih faktora.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Heparin se ne apsorbira iz probavnog sustava te se mora primijeniti intravenskim putem ili supkutanim putem. Nakon injekcije, heparin se veže za proteine plazme. Intravenska primjena rezultira neposrednim antikoagulantnim djelovanjem dok supkutana primjena može potrajati 20 do 30 minuta za akciju. Heparin se metabolizira u jetri, a inaktivni metabolički produkti se izlučuju putem urina.

Vrijeme polueliminacije heparina u plazmi ovisi o dozi i iznosi oko 60 do 120 minuta u normalnim uvjetima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema nekliničkih podataka relevantnih za propisivača, koje bi trebalo dodati već uključenim podacima u drugim poglavljima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Benzilni alkohol

Natrijev klorid

Natrijev hidroksid ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Lijek u neotvorenom spremniku: 5 godina.

Lijek nakon prvog otvaranja spremnika: mora se odmah upotrijebiti.

Otopina pripremljena za iv. infuziju: mora se odmah upotrijebiti.

Preostala neiskorištena otopina mora se ukloniti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa I ili tipa II) s gumenim čepom (klorbutil) sadrži 5 ml otopine; 10 bočica u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U obliku kontinuirane iv. infuzije heparin se primjenjuje u 5%-tnoj otopini glukoze ili 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida (vidjeti dio 4.2. Doziranje i način primjene).

Nema posebnih mjera za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Francuska

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

HR-H-051093075

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. listopada 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. travnja 2025.