

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Heparin 5 000 i.j./ mL, rastvor za injekciju
Heparin 25 000 i.j./5 mL, rastvor za injekciju

INN: heparin-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju sadrži heparina 5 000 i.j. u obliku heparin–natrijuma
5 mL rastvora za injekciju sadrži heparina 25 000 i.j. u obliku heparin–natrijuma

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom za lek Heparin 5 000 i.j./ mL i Heparin 25 000 i.j./5 mL:
metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Heparin 5 000 i.j./ mL, rastvor za injekciju: bistar, bezbojan ili svetložut rastvor
Heparin 25 000 i.j./5 mL, rastvor za injekciju: bistar, bezbojan ili svetložut rastvor

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija tromboembolijskih poremećaja kao što je duboka venska tromboza, akutna embolija arterija ili tromboza, tromboflebitis, embolija pluća i masna embolija.

Profilaksa duboke venske tromboze i tromboembolije kod pacijenata kod kojih se sumnja na ova oboljenja.

Prevenција zgrušavanja krvi u ekstrakorporalnoj cirkulaciji za vreme hemodijalize.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Terapija i prevencija tromboembolijskih poremećaja

Terapijske doze:

Intravenska primena

5 000 - 10 000 i.j. na 4 sata ili 500 i.j./kg telesne mase dnevno kao kontinuirana infuzija u rastvoru natrijum-hlorida ili glukoze. Doze treba individualno prilagoditi na osnovu testova koagulacije.

Podešavanje doze

Preporučuje se da podešavanje doze treba vršiti tako da se trombinsko vreme, vreme koagulacije ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) održavaju 1,5 do 2 puta većim u odnosu na kontrolne vrednosti, kada se krv uzima 4 - 6 sati nakon prve injekcije ili početka infuzije, a potom u sličnim vremenskim intervalima, sve do stabilizacije pacijenta.

Profilaktičke doze:

Primena je u vidu supkutane injekcije.

Pacijenti koji imaju elektivni hirurški zahvat

5 000 i.j. treba dati 2 sata pre operacije a zatim, posle operacije, na svakih 8 - 12 sati tokom 10 - 14 dana ili dok pacijent ne postane pokretan.

Nakon infarkta miokarda

5 000 i.j. treba dati 2 puta dnevno tokom 10 dana ili dok pacijent ne postane pokretan.

Ostali pacijenti

5 000 i.j. svakih 8 - 12 sati.

Ovi standardni profilaktički režimi ne zahtevaju rutinsku kontrolu.

Doziranje kod dece

Terapijske doze:

Inicijalno primeniti standardne terapijske doze. Naredne doze i/ili dozne intervale individualno prilagoditi u skladu sa promenama trombinskog vremena, vremena koagulacije ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Ovaj lek se ne sme davati prevremeno rođenim bebama, novorođenčadi ili bebama do mesec dana starosti.

Doziranje kod starijih osoba

Terapijske doze:

Mogu biti potrebne niže terapijske doze. Međutim, inicijalno treba primeniti standardne terapijske doze, a zatim naredne doze i/ili dozne intervale individualno prilagoditi u skladu sa promenama trombinskog vremena, vremena koagulacije ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Profilaktičke doze:

Izmena doza nije neophodna za profilaksu kod starijih osoba.

Trudnoća

Ova formulacija heparina sadrži kao konzervanse metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat. Pošto metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat mogu proći kroz placentu, primenu ove formulacije heparina treba izbegavati u trudnoći. Ukoliko je primena od esencijalnog značaja, preporučuje se primena sledećih doza:

Terapijske doze:

Standardne terapijske doze se inicijalno daju kontinuiranom intravenskom infuzijom. Ne preporučuju se intermitentne intravenske injekcije. Naredne doze i/ili dozne intervale potrebno je individualno prilagoditi u skladu sa promenama trombinskog vremena, vremena koagulacije ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Profilaksa:

Preporučuje se da se nivo heparina u plazmi održava ispod 0,4 i.j./mL što se određuje specifičnim anti-Xa testom. Predložena doza je 5000 i.j. na svakih 12 sati u ranoj trudnoći, što se može povećati na 10 000 i.j. na svakih 12 sati u poslednjem trimestru. Dozu smanjiti za vreme porođaja, a standardne profilaktičke doze su pogodne u puerperijumu.

Prevenција tromboze za vreme hemodijalize

Primeniti inicijalnu bolus injekciju nakon koje sledi kontinuirana intravenska infuzija.

Odrasli:

Inicijalno: 1 000 - 5 000 i.j.

Održavanje: 1 000 - 2 000 i.j./h, podešeno tako da se vreme koagulacije održava > 40 minuta.

Način primene

Za intravensku ili supkutanu primenu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na heparin ili bilo koju od pomoćnih supstanci u sastavu leka.
- Postojeća ili u istoriji bolesti prisutna imunski posredovana heparinom izazvana trombocitopenija (tip II) (videti odeljak 4.4).
- Aktivna obilna (major) hemoragija i postojanje faktora rizika za obilnu (major) hemoragiju.
- Sklonost ka opštem ili lokalnom krvarenju, uključujući nekontrolisanu tešku hipertenziju, tešku insuficijenciju jetre, aktivni peptički ulkus, intrakranijalno krvarenje ili povrede i operacije na centralnom nervnom sistemu, očima i ušima, kao i preteći abortus kod žena. Navedena lista nije konačna.
- Septični endokarditis.
- Kod pacijenata koji koriste heparin više kao terapiju nego kao profilaksu, kontraindikovana je lokalna regionalna anestezija u elektivnim operativnim zahvatima, jer heparin može retko biti povezan sa nastankom epiduralnog ili spinalnog hematoma usled čega može nastati produžena ili trajna paraliza. Osim toga, kod pacijenata koji primaju terapijske doze heparina, insertovanje epiduralnog katetera je kontraindikovano. Uklanjanje epiduralnog katetera ili bilo kakva manipulacija se može vršiti samo u slučajevima kada korist za pacijenta prevazilazi postojeći rizik.
- Lek se ne sme davati prevremeno rođenim bebama, novorođenčadi ili bebama do mesec dana starosti, s obzirom da ova formulacija heparina sadrži kao konzervanse metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Savetuje se oprez kada se heparin primenjuje pacijentima kod kojih postoji rizik od hemoragije (videti odeljak 4.3).

Heparin oprezno primenjivati kod pacijenata koji su preosetljivi na heparin niske molekulske težine.

Neophodan je oprez kada se heparin primenjuje kod pacijenata sa povećanim rizikom od komplikacija krvarenja, hipertenzije, insuficijencije bubrega ili jetre.

Kombinacije heparina sa lekovima koji utiču na funkciju trombocita ili sistem koagulacije treba izbegavati ili pažljivo kontrolisati (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata koji se podvrgavaju periduralnoj ili spinalnoj anesteziji ili spinalnoj punkciji, profilaktička primena heparina je u veoma retkim slučajevima povezana sa nastankom epiduralnog ili spinalnog hematoma, što može imati za posledicu produženu ili trajnu paralizu. Rizik je veći usled upotrebe periduralnog ili spinalnog katetera u anesteziji, istovremene upotrebe lekova koji utiču na hemostazu kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), inhibitori trombocita ili antikoagulansi, kao i usled traumatične ili ponavljane punkcije.

Prilikom donošenja odluke o dužini intervala između poslednje primene heparina u profilaktičkim dozama (≤ 15000 i.j./dan) i postavljanja ili skidanja periduralnog odnosno spinalnog katetera, moraju se uzeti u obzir karakteristike samog leka kao i profil pacijenta. Postavljanje ili uklanjanje periduralnog ili spinalnog katetera se ne sme primeniti 4 - 6 sati nakon poslednje primene heparina i naredna doza ne bi trebalo da se primenjuje najmanje 1 sat nakon procedure. Za terapijske doze (>15000 i.j./dan), postavljanje ili uklanjanje periduralnog ili spinalnog katetera se ne sme primeniti 4 - 6 sati nakon poslednje intravenske primene heparina. Ponovnu primenu leka odložiti do završetka hirurške intervencije ili najmanje 1 sat nakon intervencije.

Ukoliko lekar odluči da primeni antikoagulantnu terapiju u toku periduralne ili spinalne anestezije, neophodna je ekstremna budnost i često praćenje pacijenta kako bi se uočio bilo koji znak ili simptom neurološkog oštećenja, kao što je bol u leđima, senzorni ili motorni deficiti, kao i disfunkcija creva ili mokraćne bešike. Pacijente upozoriti da odmah obaveste medicinsko osoblje ukoliko se javi neki od navedenih simptoma. Ako postoji sumnja da se radi o znacima ili simptomima epiduralnog ili spinalnog hematoma, treba hitno postaviti dijagnozu i započeti terapiju, uključujući dekompresiju kičmene moždine.

Heparin ne treba primenjivati u vidu intramuskularne injekcije zbog rizika od nastanka hematoma. Zbog rizika od nastanka hematoma, istovremene intramuskularne injekcije takođe treba izbegavati.

Zbog povećanog rizika od nastanka imunski posredovane trombocitopenije indukovane heparinom (tip II), trebalo bi kontrolisati broj trombocita pre i posle početka terapije periodično. Terapiju treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije imunski posredovana trombocitopenija indukovana heparinom (tip II) (videti odeljke 4.3 i 4.8). Broj trombocita se obično normalizuje 2 - 4 nedelje nakon obustave leka.

Heparin niske molekulske težine ne bi trebalo koristiti kao alternativu heparinu u slučaju heparinom indukovane trombocitopenije (tip II). Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) ili heparinom izazvana trombocitopenija sa trombozom (HITT) se mogu javiti i nekoliko nedelja nakon prekida terapije heparinom. Pacijente, kod kojih se razvije trombocitopenija ili tromboza nakon prekida terapije, treba proceniti na HIT i HITT.

Heparin može inhibirati adrenalnu sekreciju aldosterona i tako dovesti do hiperkalemije (videti odeljak 4.8). Faktori rizika uključuju diabetes mellitus, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, postojeću metaboličku acidozu, povećanu koncentraciju kalijuma u plazmi pre početka terapije, istovremenu primenu lekova koji štede kalijum i dugotrajnu primenu heparina (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata sa rizikom, trebalo bi pre početka terapije heparinom kontrolisati koncentraciju kalijuma u plazmi, a zatim je redovno pratiti, posebno ako je terapija duža od 7 dana. Hiperkalemija povezana sa heparinom je obično reverzibilna nakon završetka terapije, iako bi trebalo razmotriti i druge pristupe ukoliko se smatra da terapija heparinom spašava život (npr. smanjen unos kalijuma, prekid terapije drugih lekova koji mogu uticati na balans kalijuma).

Heparin rastvor za injekciju sadrži estre parahidroksibenzoata kao konzervans (metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat), koji mogu izazvati alergijsku reakciju (verovatno odloženog tipa), i u retkim slučajevima, bronhospazam.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antikoagulantno dejstvo heparina može biti pojačano usled istovremene primene lekova koji deluju na sistem koagulacije, kao što su inhibitori agregacije trombocita (npr. acetilsalicilna kiselina, ostali nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), trombolitici, antagonisti vitamina K, dekstrani, aktivirani C protein i direktni inhibitori trombina. Ukoliko se ne može izbeći kombinacija nekih od ovih lekova, neophodno je pažljivo praćenje pacijenta (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora sa heparinom može povećati rizik od nastanka hiperkalemije.

Primena infuzije gliceril trinitrata može smanjiti antikoagulantno dejstvo heparina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena antikoagulantne terapije kod trudnica zahteva dodatne konsultacije sa lekarom specijalistom. Heparin ne prolazi placentu i može se koristiti tokom trudnoće, ukoliko je klinički neophodno. Odluku o

primeni heparina tokom trudnoće treba doneti nakon procene rizika i koristi u svim pojedinačnim slučajevima.

Međutim, ova formulacija heparina sadrži konzervanse metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat. Pošto metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat mogu proći kroz placentu, primenu ove formulacije heparina treba izbegavati u trudnoći.

Prijavljeno je smanjenje gustine kostiju kod produžene terapije heparinom u toku trudnoće.

Potreban je dodatan oprez zbog rizika od krvarenja, naročito tokom porođaja i epiduralne anestezije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Zbog rizika od spinalnog hematoma, terapijske doze heparina su kontraindikovane kod pacijenata koji primaju neuraksijalnu anesteziju (videti odeljak 4.3). Ovo su razlozi zbog kojih epiduralnu anesteziju kod trudnica uvek treba odložiti najmanje 4 - 6 sati nakon intravenske primene poslednje terapijske doze heparina. Međutim, profilaktičke doze se mogu koristiti sve dok je između zadnje primene heparina i postavljanja igle ili katetera dozvoljeno minimalno odlaganje u trajanju od 4 - 6 sati (videti odeljak 4.4).

Dojenje

Heparin se ne izlučuje u majčino mleko i može se primenjivati tokom perioda dojenja.

Plodnost

Kliničke studije sa heparinom nisu rađene u vezi sa uticajem leka na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Heparin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Procena učestalosti neželjenih efekata zasnovana je na ukupnoj analizi objedinjenih podataka, prikupljenih iz kliničkih studija i na osnovu pregleda podataka iz spontanog izveštavanja.

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva heparina su krvarenja i eritem.

Krvarenje se može javiti u bilo kom organu sa različitim stepene ozbiljnosti (videti odeljak 4.4). Komplikacije se mogu javiti naročito kada se primenjuju velike doze leka. Iako su veća krvarenja neuobičajena, u nekim slučajevima je prijavljena smrt ili trajni invaliditet.

Imunski posredovana trombocitopenija indukovana heparinom (tip II) je neuobičajena, ali dobro poznata neželjena reakcija kao posledica terapije heparinom. Imunski posredovana trombocitopenija indukovana heparinom (tip II) se uglavnom manifestuje u roku od 5 do 14 dana od primene prve doze. Pored toga, oblik sa brzim početkom je opisan kod pacijenata koji su prethodno bili izloženi heparinu. Imunski posredovana trombocitopenija indukovana heparinom (tip II) može biti povezana sa arterijskom i venskom trombozom. Heparin se mora obustaviti u svim slučajevima imunski posredovane trombocitopenije indukovane heparinom (tip II) (videti odeljak 4.4).

U retkim slučajevima, heparin može izazvati hiperkalemiju zbog hipoaldosteronizma. U pacijente sa rizikom su oni koji imaju diabetes mellitus ili bubrežno oštećenje (videti odeljak 4.4).

Neželjene reakcije su dole navedene prema sistemu organa i učestalosti prema MedDRA SOC, a prikazane su prema opadajućoj ozbiljnosti sa medicinskog aspekta u okviru svake kategorije učestalosti.

Veoma često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Povremeno	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Retko	($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
Veoma retko	($< 1/10000$)
Nepoznato	(ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Trombocitopenija, uključujući trombocitopeniju tip I, koja nije imunski posredovana i indukovana heparinom
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Anafilaktička reakcija Heparinom indukovana trombocitopenija (tip II) Hipersenzitivnost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Hiperkalemija
Vaskularni poremećaji	
<i>Često:</i> ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Hemoragija Hematom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Često:</i> ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Eritem
<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nekroza kože Osip* Urtikarija Pruritus *Različiti tipovi osipa su prijavljivani, kao što su eritematozni, generalizovani, makulozni, makulopapulozni, papulozni i pruritični
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Osteoporoza (povezana sa dugotrajnom terapijom)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Priapizam
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Reakcija na mestu uboda injekcije
Ispitivanja	
<i>Često:</i> ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Povećane vrednosti transaminaza

<i>Povremeno:</i> ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme izvan terapijskog opsega
--	---

Pedijatrijska populacija

Prikazani bezbednosni profil leka je sličan kod dece i odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Krvarenje je glavna komplikacija predoziranja heparinom. Kako se heparin brzo eliminiše, prekid terapije je dovoljan u slučajevima blagog krvarenja. U slučajevima ozbiljnog krvarenja, dejstvo heparina se može neutralisati primenom antidota protamin sulfata. Pacijente treba pažljivo pratiti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ANTITROMBOTIČKA SREDSTVA (ANTIKOAGULANSI)
Antitrombotička sredstva (antikoagulansi)
Heparinski antikoagulansi

ATC šifra: B01AB01

Heparin je fiziološki antikoagulans koji sprečava koagulaciju krvi *in vitro* i *in vivo*. Potencira inhibiciju nekoliko aktiviranih faktora koagulacije, uključujući trombin i faktor X.

5.2. Farmakokinetički podaci

Povećanje vremena koagulacije pod dejstvom heparina je uočljivo odmah nakon primene i traje 4 - 6 sati nakon intravenske injekcije, a oko 8 sati nakon supkutane injekcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema drugih relevantnih pretkliničkih podataka o bezbednosti leka osim onih opisanih u prethodnim delovima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Heparin 5 000 i.j./mL, rastvor za injekciju:

Metil-parahidroksibenzoat (E218);
propil-parahidroksibenzoat (E216);

natrijum-hlorid;
natrijum-hidroksid;
voda za injekciju.

Heparin 25 000 i.j./5 mL, rastvor za injekciju

Metil-parahidroksibenzoat (E218);
propil-parahidroksibenzoat (E216);
natrijum-hlorid;
natrijum-hidroksid;
voda za injekciju.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Heparin 5 000 i.j./mL, rastvor za injekciju:

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Heparin 25 000 i.j./5 mL, rastvor za injekciju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Heparin 5 000 i.j./mL, rastvor za injekciju:

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog, neutralnog stakla I hidrolitičke grupe sa belim keramičkim prstenom za prelom, sa po 1 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi uložak sa 5 ampula i Uputstvo za lek.

Heparin 25 000 i.j./5 mL, rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog, neutralnog stakla I hidrolitičke grupe sa belim keramičkim prstenom za prelom, sa po 5 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva uloška sa 5 ampula (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA A.D. BEOGRAD

Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Heparin 5 000 i.j./mL, rastvor za injekciju:

Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-04854-16-001

Heparin 25 000 i.j./5 mL, rastvor za injekciju

Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-04856-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Heparin 5 000 i.j./mL, rastvor za injekciju:

Datum prve dozvole: 01.03.1985.
Datum poslednje obnove dozvole:
18.07.2017.

Heparin 25 000 i.j./5 mL, rastvor za injekciju

Datum prve dozvole: 01.03.1985.
Datum poslednje obnove dozvole:
18.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.