

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Heparin Braun 5000 i.e./ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 5000 i.e. heparina v obliki natrijevega heparinata*

1 viala (5 ml) vsebuje 25 000 i.e. heparina v obliki natrijevega heparinata*

* Pridobljen iz črevesne sluznice prašičev

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje

12,5 mg benzilalkohola

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna ali rahlo rumeno obarvana vodna raztopina.

pH 5,5–6,5

osmolalnost: 270 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- zdravljenje akutne venske in arterijske tromboembolije (vključno z zgodnjim zdravljenjem miokardnega infarkta in nestabilne angine pectoris)
- profilaksa tromboembolije
- preprečevanje strjevanja krvi med uporabo zunajtelesnega obtoka (npr. kardiopulmonalni obvod, hemodializa)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek heparina se določi za vsakega bolnika posebej.

Odmerek je odvisen od dejanskih vrednosti parametrov strjevanja krvi (glejte tudi poglavje 4.4), vrste in poteka bolezni, bolnikovega odziva na zdravljenje, vrste in resnosti neželenih učinkov ter od bolnikove starosti in telesne mase (TM). Med zdravljenjem je treba upoštevati spreminjajočo občutljivost na heparin kot tudi spremenjeno toleranco za heparin (glejte tudi poglavje 4.4).

Priporočeni odmerki

Zdravljenje akutne venske in arterijske tromboembolije (vključno z zgodnjim zdravljenjem miokardnega infarkta in nestabilne angine pectoris)

Terapevtsko odmerjanje je treba prilagoditi glede na redno spremljanje aPTČ (aktivirani parcialni tromboplastinski čas), glejte poglavje 4.4.

Odrasli:

Bolus	Vzdrževanje
80 i.e./kg TM intravensko	18 i.e./kg TM na uro z intravensko infuzijo
5000 i.e. intravensko*	ne manj kot 30 000 i.e. na dan z intravensko infuzijo*
5000 i.e. intravensko*	250 i.e./kg TM dvakrat na dan subkutano
333 i.e./kg TM subkutano	250 i.e./kg TM dvakrat na dan subkutano

* Priporočeno odmerjanje, ki ne temelji na telesni masi, za povprečnega bolnika s telesno maso 70 kg.

Zdravljenje nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez elevacije spojnice ST:

Bolus	Vzdrževanje
60–70 i.e./kg TM (največji odmerek 5000 i.e.) intravensko	12–15 i.e./kg TM na uro (največ 1000 i.e. na uro) z intravensko infuzijo

Zdravljenje miokardnega infarkta z elevacijo spojnice ST v povezavi s fibrinolitičnimi zdravili:

Bolus	Vzdrževanje
60 i.e./kg TM (največ 4000 i.e.) intravensko	12 i.e./kg TM na uro (največ 1000 i.e. na uro) z intravensko infuzijo

Pediatrična populacija

Intravensko dajanje:

Za novorojenčke glejte poglavje 4.3.

Dojenčki in malčki, stari od 1 meseca do 1 leta:

Bolus	Vzdrževanje
75 i.e./kg TM	25 i.e./kg TM na uro, prilagojeno glede na aPTČ

Malčki, otroci in mladostniki, stari od 1 do 18 let:

Bolus	Vzdrževanje
75 i.e./kg TM	20 i.e./kg TM na uro, prilagojeno glede na aPTČ

Subkutano dajanje:

Za novorojenčke glejte poglavje 4.3.

Dojenčki, malčki, otroci in mladostniki, stari od 1 meseca do 18 let:

250 i.e./kg TM dvakrat na dan, prilagojeno glede na aPTČ

Profilaksa tromboembolije

Odrasli:

Subkutano 5000 i.e. vsakih 8 ali 12 ur, običajno vsaj 5 dni ali do odpusta iz bolnišnice, če je prej. Bolnikom z načrtovano operacijo se da prvi odmerek 2 uri pred operacijo, nato pa se tromboprofilaksa nadaljuje 2 do 3 tedne po operaciji.

Pediatrična populacija:

Za novorojenčke glejte poglavje 4.3.

Dojenčki, malčki, otroci in mladostniki, stari od 1 meseca do 18 let:

100 i.e./kg TM (maks. 5000 i.e.) dvakrat na dan v obliki subkutane injekcije, prilagojeno glede na aPTČ.

Preprečevanje strjevanja krvi med zunajtelesnim krvnim obtokom (npr. kardiopulmonalni obvod, hemodializa)

Kardiopulmonalni obvod:

300 do 400 i.e./kg TM plus dodatni odmerki, da se doseže in vzdržuje aktivirani čas strjevanja > 480 sekund.

Hemodializa:

50 i.e./kg TM v arterijski vod, vzdrževanje: 500 do 1500 i.e. na uro.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic bo morda treba odmerek zmanjšati. Glejte tudi poglavje 4.4.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih bo morda potreben manjši odmerek heparina, odvisno od njihovega individualnega stanja (npr. delovanje ledvic). Glejte tudi poglavje 5.2.

Kadilci

Odmerek bo morda treba povečati glede na količino prisotnega nikotina v telesu. Glejte tudi poglavje 4.5.

Ljudje s prekomerno telesno maso

Klinična preskušanja kažejo, da bo morda treba vzdrževalni odmerek heparina pri bolezensko debelih bolnikih povečati, da se doseže ustrezen antikoagulacijski učinek. Vendar pa specifičnih priporočil glede odmerka ni mogoče dati.

Nosečnost

Zdravljenje trombembolije:

Dvakrat na dan subkutana injekcija z začetnim intravenskim bolusom ali brez njega. Odmerjanje je treba prilagoditi glede na aPTČ, ki se določi 6 ur po vsakem injiciranju. Glejte tudi poglavja 4.4, 4.6 in 4.8.

Zdravljenje je treba nadaljevati vsaj 6 tednov po porodu (skupno vsaj trimesečno trajanje zdravljenja).

Bolniki z odpornostjo na heparin:

glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

subkutana ali intravenska uporaba

Zdravilo se daje v obliki subkutane ali intravenske injekcije ali v obliki intravenske infuzije po redčenju z ustreznim vehiklom.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila se ne sme uporabljati v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- znana preobčutljivost na izdelke iz svinjine
- aktivna krvavitev
- s heparinom povzročena trombocitopenija tipa II, ki je razvidna iz bolnikove anamneze ali pri sumu nanjo na podlagi kliničnih opazovanj
- bolezni in lezije organov, povezane s hemoragično diatezo, kot so:
 - koagulopatija
 - trombocitopenija
 - hude bolezni jeter, ledvic in trebušne slinavke
- bolezni s sumom na poškodbo žil, npr.:
 - razjede v gastrointestinalnem traktu
 - nenadzorovana in huda arterijska hipertenzija z diastoličnim krvnim tlakom, večjim od 110 mm Hg
 - intrakranialna krvavitev
 - cerebralna arterijska anevrizma
 - retinopatije, krvavitve v steklovino
 - kirurški posegi na očeh ali poškodba
 - aktivna tuberkuloza
 - infekcijski endokarditis
- grozeči splav

Ker zdravilo Heparin Braun vsebuje benzilalkohol, je njegova uporaba kontraindicirana pri novorojenčkih, še zlasti pri nezrelih nedonošenčkih (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Dajanju zdravila se je treba izogibati pri naslednjih stanjih, razen če pričakovane koristi nedvomno odtehtajo možna tveganja:

- tveganje za krvavitve (npr. sum na maligni tumor, velika operacija, zlasti osrednjega živčnega sistema, nefrolitiazia in ureterolitiazia)
- kronična zloraba alkohola

Posebno skrben zdravniški nadzor je potreben:

- pri dolgotrajnem dajanju heparina med nosečnostjo (glejte tudi poglavji 4.6 in 4.8)
- pri starejših bolnikih, zlasti pri starejših ženskah
- pri kritično bolnih bolnikih
- med uporabo zdravil, ki vplivajo na delovanje trombocitov ali koagulacijskega sistema (glejte poglavje 4.5)

Pri dajanju zdravila bolnikom s hipertenzijo je potrebna previdnost.

Heparin lahko zavre izločanje aldosterona iz nadledvične žleze, kar povzroči hiperkaliemijo. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje hiperkaliemije, je zato treba nadzirati ravni kalija v serumu (npr. zaradi sladkorne bolezni, okvarjenega delovanja ledvic ali zdravil, ki višajo raven kalija v serumu). Glejte tudi poglavje 4.5.

Nevroaksialna anestezija pri bolnikih, zdravljenih s heparinom, je povezana z večjim tveganjem spinalne krvavitve ali razvoja spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali celo trajno paralizo. Glejte tudi poglavje 4.8.

Med zadnjim odmerkom heparina in vstavitvijo epiduralne/spinalne igle ali odstranitvijo katetra mora preteči 4-urni časovni interval. Če se heparin daje v terapevtskih odmerkih, je treba aPTČ normalizirati. Dajanje heparina se lahko ponovno začne 1 uro po postopku.

Dajanje terapevtskih odmerkov heparina je treba prekiniti za vsaj 24 ur pred začetkom poroda ali carskim rezom.

Med zdravljenjem s heparinom se je treba zaradi tveganja pojava hematoma izogniti i.m. injiciranju. Če se med zdravljenjem s heparinom pojavijo trombembolični zapleti, je treba upoštevati možnost pojava s heparinom povzročene trombocitopenije tipa II in določiti število trombocitov.

Bolniki, ki se zdravijo s heparinom, se ne smejo izpostavljati tveganju za poškodbe.

Po daljšem dajanju se lahko razvije osteoporozna, zlasti pri predisponiranih bolnikih (tj. starejši ljudje, zlasti ženske po menopavzi, nosečnice, ženske, ki dojijo, in otroci). Glejte tudi poglavji 4.6 in 4.8.

Heparin lahko poveča in podaljša menoragijo. V primeru neobičajno močne ali aciklične krvavitve iz maternice je treba izločiti vse organske bolezni, ki jih je treba zdraviti, z dodatnim ginekološkim pregledom.

Terapevtsko odmerjanje heparina je treba spremljati z uporabo lokalno umerjenega testa aPTČ s priporočenim terapevtskim razponom aPTČ med 1,5 in 2,5.

aPTČ je treba nadzirati vsaj enkrat na dan s ponavljanjem merjenja približno 4 ure po vsaki prilagoditvi odmerka.

Pred dajanjem heparina je treba določiti parcialni tromboplastinski čas in trombinski čas. Vrednosti morajo biti v mejah normalnih vrednosti.

Da bi odkrili zgodnje znake s heparinom povzročene trombocitopenije tipa II, je treba število trombocitov določiti pred začetkom zdravljenja ter 5., 7. in 9. dan. Pri bolnikih, ki so bili pred kratkim izpostavljeni heparinu, je treba število trombocitov dodatno določiti 12–24 ur po začetku zdravljenja.

Heparin lahko vpliva na protrombinski čas, kar je treba upoštevati pri določevanju odmerka derivatov kumarina.

Pri bolnikih s preobčutljivostjo na nizkomolekularni heparin je treba heparin uporabljati previdno.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic

Pri dajanju heparina bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je obvezno skrbno spremljanje vključno s preverjanjem koagulacijskega statusa. To velja tudi za uporabo heparina kot profilakso pred trombembolijo (»nizkoodmerno« zdravljenje).

Pediatrična populacija

Pri dajanju heparina dojenčkom ali otrokom je obvezno skrbno spremljanje, vključno s preverjanjem koagulacijskega statusa. To velja tudi za uporabo heparina kot profilakso pred trombembolijo (»nizkoodmerno« zdravljenje).

Za informacije o pomožni snovi benzilalkohol glejte poglavje »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi glede pomožnih snovi«.

Odpornost na heparin

Pri nekaterih bolnikih morajo biti odmerki heparina neobičajno veliki, da se doseže terapevtska raven aPTČ (odpornost na heparin). V nekaterih primerih je to mogoče pripisati različnim odzivom aPTČ testov. Zato se lahko bolnikom, odpornim na heparin, večje odmerke heparina daje samo na podlagi dodatnih meritev ravni anti-Xa (ciljni razpon med 0,35 in 0,7 i.e./ml).

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 12,5 mg benzilalkohola na ml. Glejte poglavja 4.3, 4.6 in 4.8.

Benzilalkohol lahko pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti povzroči toksične in anafilaktoidne reakcije. Glejte poglavje 4.8.

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi učinki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom lovljenja sape«). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Zaradi tega je uporaba tega zdravila pri dojenčkih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ker obstaja povečano tveganje za kopičenje benzilalkohola pri majhnih otrocih (do 3. leta starosti), se zdravila običajno ne sme dajati več kot teden dni.

Če je med nosečnostjo potrebno zdravljenje s heparinom, se priporoča heparin brez konzervansov, če je na voljo. Ni znanih neželenih izidov, povezanih z izpostavljenostjo ploda konzervansu benzilalkoholu po dajanju zdravila materam. Vendar pa benzilalkohol lahko prehaja skozi posteljico, zato je bolje, da se heparin, ki vsebuje benzilalkohol, med nosečnostjo ne uporablja. Večje količine benzilalkohola se lahko kopičijo v telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane "metabolična acidoza").

Verjetno je, da se bo benzilalkohol, ki ga vsebuje zdravilo Heparin Braun, izločal v materino mleko in ga bo dojeni otrok lahko absorbiral. Zato je pri dajanju zdravila Heparin Braun doječim materam potrebna previdnost. Če je na voljo natrijev heparinat za injiciranje, ki ne vsebuje konzervansov, je njegova uporaba bolj priporočljiva.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic obstaja tveganje za kopičenje benzilalkohola, ki vodi do benzilalkoholne toksičnosti (metabolična acidoza).

To zdravilo vsebuje do 25 mg natrija na vialo, kar je enako 1,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga zdravila

Zvečanje učinka heparina

Klinično pomembno zvečanje učinka heparina, ki je lahko povezano z zvečano nagnjenostjo h krvavitvam, lahko povzročijo:

- zaviralci agregacije trombocitov, kot so veliki odmerki acetilsalicilne kisline, tiklopidin, klopidogrel, dipiridamol, zaviralci glikoproteina – IIb/IIIa receptorjev
- fibrinolitik
- drugi antikoagulant (npr. derivati kumarina, fondaparinuks, dabigatran, drugi heparini ali heparinu podobne snovi)
- nekatera nesteroidna protivnetna zdravila (npr. ketorolak, intravenski diklofenak)
- veliki odmerki penicilina
- citostatiki, razen doksorubicina
- dekstrani

Zmanjšanje učinka heparina

Učinek heparina lahko zmanjšajo:

- *dokсорubicin*
- *nitрати*: pri sočasni intravenski infuziji gliceriltrinitrata so poročali o zmanjšani aktivnosti heparina
- *zdravila z alkalnimi učinkovinami (npr. fenotiazin, triciklični antidepressivi, antihistaminiki)*: tvorba soli zmanjša učinek obeh zdravil

Vpliv heparina na učinek drugih učinkovin

Zdravila, ki lahko povzročijo zvišanje ravni kalija v serumu (npr. aliskiren, zaviralci ACE), se lahko skupaj s heparinom uporabljajo le ob skrbnem nadzoru. Glejte tudi poglavje 4.4.

Za heparin je znano, da aktivira lipoprotein lipazo v plazmi, kar je treba upoštevati, kadar se heparin daje sočasno z zdravili, za katera je znano, da se v velikem obsegu vežejo na beljakovine v plazmi in imajo ozko terapevtsko okno (npr. srčni glikozidi).

Zloraba nikotina

Nikotin lahko poveča očistek heparina in zato delno preprečuje antikoagulacijski učinek heparina. Glejte tudi poglavje 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Majhno število podatkov o uporabi heparina pri nosečnicah ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Heparin ne prehaja skozi posteljico.

Med nosečnostjo ni mogoče izključiti zapletov zaradi osnovne bolezni in/ali zdravljenja.

Dolgotrajno dajanje heparina lahko pri nosečnicah poveča tveganje za osteoporozo (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri bolnicah z antifosfolipidnim sindromom (APS) se priporoča poporodna profilaksa s heparinom.

Za uporabo heparina pri epiduralni anesteziji med porodom glejte poglavje 4.4.

Uporaba zdravila je v primeru grozečega splava kontraindicirana (glejte tudi poglavje 4.3).

Poleg tega to zdravilo vsebuje benzilalkohol, ki lahko prehaja skozi posteljico. Ker lahko benzilalkohol škoduje plodu (glejte poglavje 4.4), je treba pretehtati prednosti tega zdravila za mater in možna tveganja za plod.

Dojenje

Heparin/presnovki se ne izločajo v materino mleko. Dolgotrajno dajanje heparina lahko pri doječih materah poveča tveganje za osteoporozo (glejte tudi poglavje 4.4).

Benzilalkohol se izloča v materino mleko, glejte poglavje 4.4.

Plodnost

Informacij o neželenih učinkih heparina na sposobnost razmnoževanja ni. Nasprotno, razpoložljiva literatura navaja, da je heparin v splošnem bolj koristen kot škodljiv.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Heparin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so krvavitve iz katerega koli organa ali tkiva.

Poleg tega se lahko pojavijo lokalne reakcije na mestu aplikacije.

Lahko se pojavi s heparinom povzročena trombocitopenija tipa II, ki je lahko resna. Predpostavlja se, da gre za preobčutljivostno reakcijo, pri kateri sodelujejo specifična protitelesa. Za podrobnosti glejte spodnje poglavje »Informacije o posameznih neželenih učinkih«.

Drugi možni neželeni učinki lahko vključujejo lokalne ali sistemske alergijske reakcije.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni, kot sledi:

Zelo pogosti	($\geq 1/10$)
Pogosti	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Redki	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zelo redki	($< 1/10\ 000$)
Neznana	(pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Vse reakcije, ki temeljijo na izkušnjah v obdobju trženja zdravila (spontana poročila in literatura), temeljijo na populaciji bolnikov, ki večinoma ni znana. Zato natančnih incidenc ni mogoče navesti in so razvrščene pod »neznano« pogostnost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti:

S heparinom povzročena trombocitopenija tipa I

Na začetku zdravljenja s heparinom se lahko razvije blaga s heparinom povzročena trombocitopenija tipa I (število trombocitov 100 000–150 000 na mikroliter), brez tromboze. Trombocitopenija se običajno pojavi v prvih 5 dneh zdravljenja in je verjetno posledica neposrednega učinka na trombocite.

Neznana pogostnost:

eozinofilija

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost:

trajna ali začasna paraliza zaradi subarahnoidnega ali epiduralnega hematoma po nevroaksialni anesteziji

toksične reakcije zaradi benzilalkohola

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

prehodna alopecija po dolgotrajni uporabi, kožne nekroze

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost:

osteoporoza (dolgotrajna uporaba heparina) (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.6)

Bolezni endokrinega sistema

Redki:

hipoaldosteronizem, ki povzroči hiperkaliemijo in metabolično acidozo, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in sladkorno boleznijo. Glejte tudi poglavje 4.4.

Žilne bolezni

Zelo pogosti:

krvavitev; glejte tudi poglavji 4.4 in 4.9

od odmerka odvisne večje incidence krvavitev iz katerega koli organa ali tkiva

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:

lokalne reakcije tkiva na mestu injiciranja, kot so zatrdlina, pordelost, sprememba barve in manjši hematomi

Bolezni imunskega sistema

Občasni:

- alergijske reakcije vseh vrst in resnosti, z različnimi manifestacijami (npr. urtikarija, pruritus, dispneja, bronhospazem, hipotenzija)

Redki:

- alergijske reakcije na benzilalkohol
- s heparinom povzročena trombocitopenija tipa II

Zelo redki:

- anafilaktični šok, zlasti pri senzibiliziranih bolnikih, ki so že prejeli heparin
- nastanek trombocitopenije tipa II z nekajtedenskim zamikom po prenehanju uporabe heparina

Neznana pogostnost:

- preobčutljivostne reakcije tipa IV (npr. kožne lezije*, eritematozne papule in plaki na mestu injiciranja), ki so lahko latentne in se pojavijo z nekajmesečnim zamikom
- *pogostejše pri nosečnicah

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti:

zvišani jetrni encimi (zvišane serumske koncentracije transaminaz (AST, ALT), gama-glutamil transpeptidaze, laktat dehidrogenaze in lipaze, ki lahko povzročijo zvišanje prostih maščobnih kislin). Te reakcije so reverzibilne.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki:

priapizem

Informacije o posameznih neželenih učinkih

S heparinom povzročena trombocitopenija tipa II

Za hudo s heparinom povzročeno trombocitopenijo, pri kateri so udeležena protitelesa (trombocitopenija tipa II, HIT II), je značilno bodisi število trombocitov, ki znaša krepko pod 100.000 na mikroliter, ali pa hitro zmanjšanje na manj kot 50 odstotkov začetne vrednosti ob sočasnem pojavu arterijske ali venske tromboze ali embolije, porabnostne koagulopatije, kožnih nekroz na mestu injiciranja. Antikoagulacijski učinek heparina se lahko zmanjša.

Pri bolnikih brez predhodne preobčutljivosti na heparin se število trombocitov ponavadi začne zmanjševati med 5. in 14. dnevom po uvedbi heparinske terapije. Pri bolnikih z obstoječimi protitelesi na heparin se lahko zmanjševanje začne že po nekaj urah. Z večanjem poškodb in s tem sproščanjem PF4 se pri bolnikih veča tudi nastanek HIT protiteles in klinične oblike HIT.

Dajanje heparina je treba ustaviti takoj, ko se pojavi trombocitopenija tipa II. Nujno zdravljenje je odvisno od narave in resnosti simptomov. Ponovna izpostavitve bolnika parenteralnemu heparinu je absolutno kontraindicirana.

Bolniki z zunajtelesnim krvnim obtokom

Načeloma se lahko pojavijo enaki neželeni učinki, kot pri drugih bolnikih. Pri bolnikih na hemodializi je morda tveganje za razvoj anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij večje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Krvavitve, večinoma iz kože, sluznice, ran, iz prebavnega trakta, sečil in genitalnega trakta. Zapleti pri krvavitvah lahko prizadenejo tudi organe, npr. možgane in pljuča. Zmanjšanje krvnega tlaka, zmanjšanje hematokrita ali drugi simptomi lahko nakazujejo prikrito krvavitev.

Zdravljenje

Blaga ali zmerna krvavitev, ki ni življenjsko nevarna

Uporabo heparina je treba prekiniti.

Huda, življenjsko nevarna krvavitev

Po izključitvi drugih vzrokov, kot je pomanjkanje koagulacijskih faktorjev ali porabnostna koagulopatija, je treba dati protamin, ki izniči učinek heparina.

Protamin je treba dati zelo previdno in samo za življenjsko nevarno krvavitev, saj je popolna nevtralizacija heparina povezana z večjim tveganjem za trombozo.

Upoštevati je treba razpolovni čas v serumu in način uporabe heparina. Protamin se iz cirkulacije izloča hitreje kot heparin. Učinkovitost nevtralizacije se nadzira z določanjem aPTČ.

Heparin se z dializo ne izloči.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01AB01

Mehanizem delovanja, terapevtski učinek

Heparin je kisli in polidisperzni polisaharid. Zaradi negativnega naboja tvori z nekaterimi beljakovinami komplekse, s čimer spremeni njihovo biološko aktivnost. Antitrombin III (AT) se aktivira s faktorjem približno 1.000 s tvorbo kompleksov s heparinom. Le približno ena tretjina

apliciranega odmerka heparina se veže na antitrombin III (AT) in tvori kompleks, ta frakcija pa je odgovorna za antikoagulacijski učinek.

Drugi dve tretjini imata minimalno antikoagulantsko aktivnost (približno 15 %) pri terapevtskih koncentracijah, ko pa so koncentracije višje od tistih, ki so v terapevtskem območju, tako heparin z visoko afiniteto kot tudi heparin z nizko afiniteto katalizirata antitrombotični učinek heparinskega kofaktorja II (HC II).

Aktivirani antitrombin zavira različne serinske proteaze, med njimi koagulacijske faktorje XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIa in IIa. Faktor VIIa je le zmerno občutljiv, medtem ko sta IIa (trombin) in Xa izjemno občutljiva na delovanje kompleksa AT-heparin. Majhni odmerki heparina pretežno pospešujejo inaktivacijo faktorja Xa. To razloži učinkovitost majhnega odmerka heparina pri profilaksi tromboembolije. Antikoagulacijski učinek heparina je odvisen od koncentracije antitrombina in fibrinogena. Večji odmerki heparina inaktivirajo trombin, ki nastaja v presežku in tako preprečujejo nastajanje fibrina iz fibrinogena. Heparin učinkuje tudi na delovanje trombocitov.

Nekatere snovi, ki jih vsebujejo trombociti (trombocitni faktor 4), nevtralizirajo heparin.

Učinek na tvorjenje kosti

Neodvisno od svoje antikoagulantske aktivnosti se je pokazalo, da heparin zavira tvorbo osteoblastov in aktivira osteoklaste.

Pediatrična populacija

Ob rojstvu so koncentracije antitrombina v plazmi fiziološko nizke (približno 0,5 i.e/ml) in se do 3. meseca starosti ne zvišajo do vrednosti pri odraslih. Poleg potrebe po večjih odmerkih pri otrocih lahko fiziološko zmanjšan antitrombin v prvih mesecih življenja omejuje učinkovitost nefrakcioniranega heparina, prav tako kot bolezenska stanja, ki še dodatno nižajo koncentracije AT v plazmi (tj. nefrotični sindrom, ciroza jeter, zdravljenje akutne limfoblastne levkemije z L-asparaginazo) in zvišajo koncentracije beljakovin akutne faze v plazmi, ki vežejo heparin. Zmožnost plazme novorojenčkov, da tvori trombin, je zapoznena in zmanjšana v primerjavi z odraslimi in je podobna plazmi odraslih, ki prejemajo terapevtske odmerke heparina. Po obdobju zgodnjega otroštva se sposobnost plazme, da tvori trombin, poveča, vendar ostane vse otroštvo približno 25 % nižja kot pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zaradi svoje visoke relativne molekulske mase in negativnega površinskega naboja se heparin ne absorbira iz črevesja, možno pa je vnesti parenteralno (i.v. ali s.c.) ali z inhalacijo.

Biološka uporabnost

Po intravenskem injiciranju začne heparin takoj učinkovati.

Pri s.c. dajanju je kinetika heparina nelinearna, saj se kombinirata saturabilni in nesaturabilni mehanizem izločanja. Ta učinek zmanjša nevezano frakcijo heparina in antikoagulantsko aktivnost heparina pri nizkih koncentracijah. Vezava heparina na von Willebrandov faktor zavira delovanje trombocitov. Biološka uporabnost subkutano apliciranega heparina je odvisna od odmerka. Biološka uporabnost aktivnosti anti-faktorja Xa se zvišuje glede na apliciran odmerek, in sega od približno 30 % pri majhnih odmerkih do približno 100 % pri velikih odmerkih. Zato je začetek učinkovanja heparina po subkutanem injiciranju zamaknjen za približno 0,5–1 uro po apliciranju.

Če je potreben takojšnji antikoagulacijski učinek, mora začetni s.c. odmerek spremljati i.v. bolusna injekcija.

Porazdelitev

Heparin se močno veže na beljakovine v plazmi (LDL, globuline, zlasti AT in fibrinogen). Zato je volumen porazdelitve načeloma omejen na volumen plazme. To velja tudi za odrasle na dializi; tukaj so poročali, da je volumen porazdelitve približno 0,07 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Po parenteralni uporabi se heparin izloči iz krvi s kombinacijo hitrega saturabilnega mehanizma ničelnega reda in veliko počasnejšega mehanizma prvega reda. Saturabilna faza očistka heparina se pripisuje vezavi na retikulo-endotelijski sistem (npr. receptorji endotelijskih celic, makrofagi), kjer se internalizira in depolimerizira, nato pa se v jetrih razgradi s pomočjo heparinaz in izloči v urinu, pretežno v obliki depolimeriziranega inaktiviranega heparina.

Poročali so, da je interindividualni razpolovni čas približno 1–2 uri. Odvisen je od dejanskega aplikiranega odmerka, delovanja jeter in ledvic ter spremljajočih bolezni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah na živalih so opazili le učinke, ki so jih opisali tudi za ljudi v poglavju 4.8, kot sta osteoporoza in krvavitev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Heparin je nezdržljiv s številnimi pripravki, ki se injicirajo, npr. nekaterimi antibiotiki, opioidnimi analgetiki in antihistaminiki.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto

3 leta

Po prvem odprtju vsebnika

Vialo lahko shranjujete do 14 dni po prvem odvzemu raztopine, če raztopino odvezmete v strogo aseptičnih pogojih. Datum prvega odprtja je treba zabeležiti na nalepki.

Po redčenju v skladu z navodili

Redčenja z raztopinami, ki so navedene v poglavju 6.6, so pri sobni temperaturi kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo porabiti takoj. V primeru, da se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene viala (tipa II Ph. Eur.), zamašene z zamaškom iz halogenbutilne gume.
Vsebina: 5 ml
Velikosti pakiranja: 10 x 5 ml

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Ne uporabite, če raztopina kaže znake kvarjenja, npr. motnost, oborino ali spremembo barve ali če je viala poškodovana.

Za intravensko infundiranje se lahko zdravilo Heparin Braun razredči z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

- Natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za infundiranje
- Glukoza 50 mg/ml ali 100 mg/ml raztopina za infundiranje
- Ringerjeva raztopina za infundiranje

Raztopine, redčene s temi raztopinami, so pri sobni temperaturi obstojne 48 ur.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Nemčija

Poštni naslov:
34209 Melsungen, Nemčija

Telefon: +49 5661 71 0
Faks: +49 5661 71 4567

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/00728/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5.2.2008
Datum zadnjega podaljšanja: 7.2.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 4. 2023