KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
Steril
HEPARX 25.000 IU/5 ml IV/SC Enjeksiyonluk/İnfüzyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her 5 ml'de;

Etkin madde:
Heparin sodyum……. 25.000 IU (Domuz bağırsak mukozasından elde edilir)

Yardımcı maddeler:;
Sodyum klorür……...45.0 mg
Benzil alkol……....47.25 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Enjeksiyonluk/İnfüzyonluk çözelti
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Aşağıdaki durumlarda endikedir:
- Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve arteryel tromboembolik olayların profilaksisi,
- Derin ven trombozu, pulmoner emboli, stabil olmayan angina pektoris, akut miyokard enfarktüs ve akut periferik arter oklüzyonun tedavisi,
- Miyokardiyal infarktüsünü takiben mural tromboz profilaksisi,
- Ekstrakorporeal dolaşım ve hemodiyalizde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
İntravenöz olarak veya subkutan yolla kullanılır. HEPARX intramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Heparin solüsyonunun konsantrasyonu 5000 IU/ml'dir. Tüm heparin preparatları aynı konsantrasyonu içermediği için heparin dozu I.U. olarak belirtilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
- Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve arteryel tromboembolik olayların profilaksisi:

Operasyondan 2 saat önce	: 5.000 ünite subkutan.
Operasyonu takiben	: Her 8-12 saatte bir 5.000 ünite subkutan olarak 7-10 gün veya hasta en azından ayakta tedavi edilinceye kadar.

Laboratuvar izleme, düşük doz heparin profilaksisi sırasında gerekli değildir.
Eğer izleme istenirse, Aktive edilmiş Kısmi Tromboplastin Zamanı (aPTT) anlamlı derecede uzamadığından, anti-Xa tayinleri kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri günlük olarak yapılmalıdır. İdeali her gün aynı saate ve ilk numune tedavi başlangıcından 6 saat sonra, daha sonra her doz değişimini takiben 4-6 saat içerisinde alınmalıdır. Heparinin tüm - doz tedavisi esnasında, günlük laboratuvar izlemede, aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanının (aPTT değeri) normal aralığın orta noktasının 1.5-2.5 katına veya kontrol değerine ayarlanması mutlaka gereklidir.

- Derin ven trombozu, pulmoner emboli, stabil olmayan angina pektoris ve akut periferik arter oklüzyonun tedavisi:

Yükleme dozu: 5.000 ünite intravenöz (şiddetli pulmoner embolide 10.000 ünite gerekebilir).
İdame dozu : 1.000 -2.000 ünite/saat intravenöz infüzyonla veya
12 saatte 1.000-20.000 ünite subkutan veya
4 saatte 5.000-10.000 intravenöz enjeksiyonla.

- Miyokardiyal infarktüsü takiben mural trombozun profilaksisi:

En az 10 gün, 12 saatte bir 12.500 ünite subkutan.

- Ekstrakorporeal dolaşım ve hemodiyalizde:

Kardiyopulmoner by-pass: Başlangıçta 300 ünite/kg intravenöz, sonra aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT)'nı 400-500 saniye arasında korumak için doz ayarlanabilir.
Hemodiyaliz ve hemofiltrasyon: Başlangıç 1.000-5.000 ünite,
İdame: 1.000-2.000 ünite/saat, pıhtılaşma zamanını >40 dakika korumak için doz ayarlanır.

Uygulama şekli:
% 5 glukoz veya % 0.9 sodyum klorür içinde devamlı intravenöz infüzyon yoluyla veya aralıklı intravenöz enjeksiyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Heparinin intravenöz enjeksiyon hacmi 15 ml'yi geçmemelidir.

Heparinin etkisi kısa süreli olduğundan, aralıklı intravenöz enjeksiyon yerine, intravenöz infüzyon ile veya subkutan enjeksiyonla uygulama tercih edilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ karaciğer yetmezliği:
Dikkatli uygulanmalıdır. İlerlemiş renal ve hepatik hastalığı bulunan hastalarda, doz miktarında azaltma gerekebilir. Şiddetli renal bozukluğu olanlarda ve yaşlılarda (özellikle yaşlı kadınlarda) kanama riski artmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Doz azaltılması ve aPTT izlenmesi tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon:
Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve arteryel tromboembolik olayların profilaksisi için: Doz önerilmez.

Derin ven trombozu, pulmoner emboli, stabil olmayan angina pektoris ve akut periferik arter oklüzyonun tedavisi için:

Yükleme dozu : 50 ünite/kg intravenöz
İdame dozu : 15-25 ünite/kg/saat intravenöz infüzyonla veya
12 saatte 250 ünite/kg subkutan veya
4 saatte 100 ünite/kg intravenöz enjeksiyonla.

Hamilelerde:
Doz aPTT veya anti-Xa tayinine göre ayarlanır, subkutan olarak her 12 saatte bir 5.000 -10.000 ünite.

4.3. Kontrendikasyonlar
HEPARX aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Heparin'e veya ilacın içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Prematüre bebekler veya yeni doğanlarda (benzil alkol içerdiğinden)
- Yüksek miktarda alkol tüketenler, aktif kanaması olanlar veya diğer kanama hastalığı olanlar, ciddi karaciğer hastalığı bulunan (özofagus varisler dahil), purpura, şiddetli hipertansiyon, aktif tüberküloz veya aşırı kılcal damar permabiliteli hastalarda
- Halen veya önceden trombositopenisi bulunan hastalar. Heparin kullanan hastalarda nadiren oluşan deri nekrozu durumunda; trombositopeni riskine karşı, heparinin subkütan veya intravenöz yoluyla daha fazla kullanımına devam edilmemesi gerekmektedir. Ameliyat sonrası kanama riskleri nedeniyle beyin ameliyatlarında, omurilik ve gözde, kanama riski bulunan bölgelerde yapılacak işlemlerde, henüz ameliyat olmuş hastalarda, lomber ponksiyon veya bölgesel anestetik blok yapılan hastalar da heparin kullanılmamalıdır.

Kanama eğilimi bulunan hastalarda veya gerçek veya potansiyel olarak bir kanama bölgesine sahip, örneğin hiyatus fıtığı, peptik ülser, neoplazma, bakteriyel endokardit, retinopati, kanamalı hemoroid, kafa içi kanaması şüphesi olan hastalarda, serebral tromboz veya düşük tehdidi olan hastalarda HEPARX göreceli risk ve yararları dikkatlice hesaplanmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Heparin ile tedavi edilen (küratif veya koruyucu dozlarda) bir hastada;

- İskemik felç,
- Miyokard enfarktüsü,
- Alt uzuvlarda akut iskemi,
- Pulmoner embolizm,
- Flebit,
- Tromboz şiddetlenmesi gibi trombotik vakalar olması halinde

Heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) sistematik olarak düşünülmeli ve bir trombosit (platelet) sayımı testi acilen gerçekleştirilmelidir.

Önlemler

Riskli durumlarda:
Peptik ülser, koryoretinal vasküler hastalık öyküsü olan veya beyin ve spinal kord ameliyatını takiben postoperatif periyotta lomber ponksiyon performansı intraspinal kanama riski için dikkate alınmalıdır. Mümkün olduğunca ertelenmelidir.

Platelet sayımının izlenmesi:
HIT riskine bağlı olarak, endikasyona ve uygulanan doza bakmaksızın platelet sayımının izlenmesi gereklidir. Tedaviden önce bir kez, sonrasında 21 gün boyunca haftada 2 kez platelet sayımı gerçekleştirilmeli, bu periyottan sonra tedavinin kesin uzatılması gereken durumlarda platelet sayımının gözlenmesi sıklığı tedavi durdurulana kadar haftada 1'e yükseltilmelidir.

Heparin, aldosteron'un adrenal sekresyonunu baskılayabilir, bu durum hipoaldosteronizm ile birlikte hiperkalemi ve/veya metabolik asidoz'a yol açar. Bu olay yüksek potasyum kan seviyelerine sahip yüksek riskli hastalarda (diyabet hastaları, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, metabolik asidoz hikayesi olan hastalar, ACE inhibitörleri ve NSAID'ler gibi potasyum kan seviyesini artıran ilaçlar kullanan hastalar) gözlenmiştir. Hiperkalemi riski tedavi boyunca artar ve genellikle geri dönüşümlüdür. Tedavinin uzaması halinde plazma potasyum seviyeleri yüksek riskli hastalarda izlenebilir. Plazma potasyum miktarı, riskli hastalarda heparin tedavisinden önce ve 7 günden fazla tedavi gören tüm hastalarda mutlaka ölçülmelidir.

Heparin kaynaklı trombositopeni (HIT):
İmmünolojik orijinli, bazen tromboza neden olan (fraksiyonlanmamış heparin ve daha az sıklıkla düşük molekül ağırlıklı heparinlerin neden olduğu) tip II trombositopeni olarak bilinen heparin kaynaklı trombositopeni riski vardır. HIT, < 100,000 değerindeki platelet sayımı ve/veya platelet sayımındaki %30-50 oranında belirgin bir düşüş ile iki ardışık ölçümle belirlenir. Başlıca, heparin uygulanmasını takiben 5-21. günler arasında gelişir (10 gün'lük bir pik insidansı ile) fakat heparin ile tedavi sırasında trombositopeni öyküsü olan hastalarda daha erken oluşabilir. Sonuç olarak bu tipteki bir öykü derinlemesine mülakat sırasında sistematik olarak araştırılmalıdır. Ek olarak, ilacın tekrar sataşması (rechallenge) vakasının nüksetme riski birkaç yıl hatta ömür boyu sürebilir (Bkz. Bölüm 4.3).

5 günden fazla bir süre heparin tedavisi görenlerde trombosit ölçümü mutlaka yapılmalı ve trombositopeni gelişimi görülen hastalarda tedavi derhal durdurulmalıdır.

Tüm durumlarda, HIT başlangıcı acil bir durumdur ve uzman tavsiyesi gerektirir.

Platelet sayımındaki belirgin herhangi bir düşüş (başlangıçtaki değerin %30-50'si), değer kritik seviyeye ulaşmadan önce bir uyarı olarak görülmelidir. Platelet sayımındaki düşüşün gözlenmesi her zaman;

- Acil bir platelet sayımını
- Düşüş doğrulanmışsa heparin tedavisinin durdurulmasını gerektirir.

Bu koşullar altında, yapılacak acil ölçümler *in vitro* veya immünolojik platelet agregasyon testlerinin sonuçlarına bağlı değildir; çünkü yalnızca bazı uzmanlaşmış laboratuvarlar bu testleri rutin olarak yürütür ve sonuçlar en iyi ihtimal birkaç yıl sonra elde edilir. Bu testler yine de komplikasyonun tanısına yardım etmek için gerçekleştirilmelidir. Tedavi devam ederse büyük bir tromboz riski vardır.

- HIT'in trombotik komplikasyonlarının tedavisi veya önlenmesi

Antikoagülasyona devam edilmesi gerekli görülüyorsa heparin, başka sınıf bir antitrombotik ajan ile değiştirilmelidir: danaparoid sodyum veya hirudin, duruma göre profilaktik veya küratif dozlarda verilir.
Oral antikoagülan ilaçlarla yer değiştirilme, oral antikoagülanlar ile trombotik olgunun şiddetlenme riskine bağlı olarak yalnızca bir defa platelet sayımı normale döndüğünde meydana gelmelidir.

Her ne kadar heparine karşı aşırı duyarlılık nadir olsa da, alerji geçmişi olan hastalara 1,000 I.U lik bir deneme dozu tatbik edilmesi önerilmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinlere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda özen gösterilmelidir.

Önerilen düşük doz rejimi, hastaların çoğunda, pıhtılaşma süresinde bir değişiklik yaratmamaktadır. Ancak, heparine karşı kişisel tepkisi olan hastaların büyük ameliyatlarında tedavinin kan pıhtılaşması üzerindeki etkisi mutlaka gözlem altında tutulmalıdır.

Spinal veya epidural anestezi durumunda dikkat edilmelidir (spinal hematom riski).

<u>Heparin direnci</u>:
Heparinin antikoagülan etkisi kişiden kişiye belirgin farklılıklar gösterir.
Terapötik bir hedefe ulaşmak için bir standart dozdaki heparine yetersiz yanıt olarak tanımlanan Heparin Direnci, hastaların yaklaşık %5 – 30'unda görülür.

Heparin direncinin gelişimine yol açan faktörler şunlardır:

- Normalin % 60'ından daha az antitrombin III aktivitesi (antitrombin III -bağımlı heparin direnci):

Azalmış antitrombin III aktivitesi, kalıtımsal ya da daha yaygın olarak, sonradan kazanılmış (çoğunlukla ikincil preoperatif heparin tedavisi, kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, kardiyopulmoner by-pass, düşük dereceli yaygın intravasküler koagülasyon veya ilaç kullanımına bağlı örneğin aprotinin, östrojen veya muhtemelen nitrogliserin kullanımı) olabilir.

- Normal veya normalin üstünde antitrombin III düzeyleri olan hastalar (antitrombin III - bağımsız heparin direnci):

Tromboembolik hastalıklar, artmış heparin klirensi

- Heparin bağlayıcı proteinlerin, faktör VIII, von Willebrand faktör, fibrinojen, trombosit faktör 4 veya histidinden - zengin glikoprotein'in yükselmesi:

Aktif enfeksiyon (sepsis veya endokardit)
Ameliyat öncesi intra-aortik balon kontrpulsasyon
Trombosit azlığı
Trombositoz
İleri yaş
Plazma albümin konsantrasyonu 35g/dl

Heparin direnci, akut hastalarda, maligniteli ve gebelik veya doğum sonrası dönemde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur.

HEPARX koruyucu olarak 47.25 mg benzil alkol içermektedir. Şüpheli hastalara reçete edilirken dikkat edilmelidir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

HEPARX her dozunda sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Analjezikler: Trombosit agregasyonunu etkileyen ilaçlarla örneğin Asetilsalisilik asit (analjezik ve antipiretik dozda), Asetilsalisilik asit (plateletleri inhibe eden dozda) ve diğer NSAID'ler ile dikkatli kullanılmalıdır. Ketorolak ile kanama riski artar (düşük – doz heparinle birlikte bile kullanılmasından kaçınılmalıdır).

Kortikostereoidler (gluko-): Addison hastalığının tedavisinde yerine koyma tedavisi olarak kullanılan hidrokortizon haricinde.

Antikoagülanlar, trombosit inhibitörleri, v.b: Oral antikoagülanlar, epoprostenol, klopidogrel, tiklopidin, streptokinaz, dipridamol, dekstran solüsyonları ile veya koagülasyonu etkileyebilen diğer ilaçlarla kanama riski artar.

Sefalosporinler: Heparin ile birlikte aynı zamanda kullanıldığında bazı sefalosporinler, örneğin sefaklor, sefiksim ve seftriakson koagülasyon prosesini etkilerler ve bu nedenle de kanama riskini arttırabilirler.

ACE İnhibitörleri: Birlikte kullanılması ile hiperkalemi oluşabilir.

Nitratlar: Eşzamanlı olarak heparinle, intravenöz gliseril trinitrat infüzyonu uygulandığında heparin aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir.

Trombolitik İlaçlar: Hemorajik risk artabilir. Hasta düzenli olarak izlenmelidir.

Probenesid: Heparinin antikoagülan etkisi artabilir.

Sigara içmek: Nikotin, heparinin antikoagülan etkisini kısmen önleyebilir. Heparin dozu sigara içenlerde arttırılabilir.

Tanı testleri ile etkileşim, psödo-hipokalemi (hemodiyaliz hastalarında), total tiroksin ve triiyodotironinin doğal olmayan artışı, stimule metabolik asidoz ve endotoksin için kromojenik lizat tayininin inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Heparin, immunoassay ile aminoglikozitlerin belirlenmesini etkileyebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Heparinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü üzerindeki etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma yoktur.

Gebelik dönemi
Gebelerde kullanılması kontrendike değildir. Heparin plasenta bariyerini geçmez. Herhangi bir durumda heparinin gebelerde kullanılmasına risk/yarar oranının değerlendirilmesinden sonra karar verilmelidir.

Hamilelik sırasında uzun süreli heparin tedavisi ile azalmış kemik dansitesi bildirilmiştir. Kanama problemi gebelik sırasında veya doğumdan sonra görülebilir. Özellikle uteroplasental hemoraji nedeniyle doğumda önlem alınması gereklidir.

Laktasyon dönemi
Heparin anne sütüne geçmez. Bu nedenle, heparin ile tedavi boyunca emzirmek mümkündür.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Yeterli çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir.

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En sık bildirilen istenmeyen etkiler; kanama, karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü artış, geri dönüşümlü trombositopeni ve çeşitli deri reaksiyonları. İzole raporlarda yaygın alerjik reaksiyonlar, deri nekrozu ve priapizm bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Trombositopeni gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).
Heparine bağlı iki tip trombositopeni tanımlanmıştır:
En yaygın olanı Tip I'dir. Tip I, genellikle orta derecelidir (genellikle >$50x10^9$/L) ve geçicidir. Heparinin uygulanmasından sonra 1-5 gün içinde meydana gelir.
Tip II, daha seyrek görülür ama çoğu şiddetli trombositopeni şeklindedir (genellikle <$50x10^9$/L). İmmun sisteme bağımlıdır ve heparinin uygulanmasından bir hafta sonra veya daha sonra meydana gelir (daha önce heparin kullanmış hastalarda daha erken meydana gelir). Bu durum trombositopeninin başlamasından önce görülebilen trombosit - kümelenmesi antikorunun üretimi ve tromboembolik komplikasyonlar ile ilişkilidir. Heparin derhal kesilmelidir.

Bazı durumlarda trombositopeni tip II'ye venöz veya arteriyel tromboz eşlik eder.

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Seyrek: Çeşitli hipersensitivite belirtileri ile her tür ve şiddetli alerjik reaksiyonlar (konjonktivit, rinit, astım, taşikardi, ateş)
Anafilaktik reaksiyonlar ve anafilaktik şok
Anjiyonörotik ödem

Metabolizma ve beslenme sistemi hastalıkları

Seyrek: Heparin plazmada potasyum artışıyla sonuçlanabilen hipoaldosteronizm'e neden olabilir. Nadiren klinik olarak anlamlı hiperkalemi özellikle böbrek yetmezliği olan ve diyabetli hastalarda oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Kanama. Daha çok heparinin yüksek dozuyla oluşabilir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.9. Doz aşımı).
Çok nadir epidural ve spinal hematom vakaları, spinal veya epidural anestezi veya spinal ponksiyon uygulanmasında proflaksi için heparin alan hastalarda bildirilmiştir

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Yükselmiş transaminaz, gamma-GT, LDH ve lipaz düzeyleri.
Genellikle heparin kesildikten sonra düzelirler.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü (eritematöz ve makülopapüler gibi çeşitli tipte döküntü), ürtiker, kaşıntı.

Seyrek: Cilt nekrozu. Cilt nekrozu oluşursa tedavi derhal durdurulmalıdır.

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Heparinle uzun süreli tedavilerde (bir kaç aydan fazla) osteoporoz ve alopesi oluşabilir. En az 6 ay, günde 10,000 I.U.'den fazla heparin uygulanan kadınlarda önemli ölçüde kemik demineralizasyonu bildirilmiştir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Priapizm rapor edilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları; cilt altına lokal enjekte edildiğinde irritasyon oluşabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Heparin tedavisinde potansiyel tehlike kanamadır. Fakat genellikle doz aşımından dolayı oluşur ve bu risk sıkı laboratuvar kontrolleri ile aza indirilebilir. Hafif kanama genellikle heparin uygulanmasının sona erdirilmesiyle tedavi edilebilir. Eğer kanama daha şiddetliyse pıhtılaşma zamanı ve trombosit sayısı tayin edilmelidir. Uzamış pıhtılaşma zamanı, aşırı antikoagülan etkisi intravenöz protamin sülfat ile nötralize edilebilir. Her 100 IU heparini, 1mg protamin sülfat nötralize eder. İhtiyaç duyulan protamin miktarı, nötralizasyonu tamamlayacak miktarda olmalıdır. Protamin sülfat yavaş yavaş yaklaşık 10 dakika içinde bolus olarak uygulanır ve dozu 50 mg'ı geçmemelidir. Eğer heparin enjeksiyonundan 15 dakikadan fazla geçmişse gereken protamin dozu daha düşük olacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Antitrombotik ajan/heparin grubu
ATC kodu : B01AB01

Heparin normal koagülasyon sisteminin çeşitli safhalarında etkisini gösteren bir antikoagülan ajandır. İn vitro ve in vivo koşullarda kanın pıhtılaşmasına ve fibrin pıhtılarının oluşumuna öncülük eden reaksiyonları inhibe eder. Küçük terapötik dozlardaki heparinin plazmada bulunan antitrombin III (heparin ko-faktörü) ile kombinasyonu, aktive olmuş faktör X'i inaktive eder ve protrombinin trombine dönüşmesini engelleyerek trombozu inhibe eder. Bu inhibisyonunun hızı doza bağımlı olarak artar. Aktif trombozun meydana gelmesi durumunda daha fazla miktarlardaki heparin, trombini inaktive ederek ve fibrinojenin fibrine dönüşümünü engelleyerek, daha fazla pıhtı oluşumunu engelleyebilir. Heparin ayrıca fibrin-stabilize faktörünün aktive olmasını inhibe ederek dayanıklı bir fibrin pıhtı oluşumunu da önler.

Heparin fibrinolitik aktiviteye sahip değildir, bu nedenle mevcut pıhtıları çözmez.

Kanama zamanı genellikle heparin ile etkilenmez. Pıhtılaşma zamanı heparinin tam tedavi dozunda uzar, düşük dozlarında ise etkilenmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İntravenöz enjeksiyondan hemen sonra, subkutan enjeksiyonda ise 20-30 dakika sonra antikoagülan etkisini gösterir.

Emilim

Oral, rektal, intramüsküler, subkutan uygulamalarda heparin normal absorbsiyonunu göstermez. Subkutan uygulama şekli sadece profilaktik amaçlı kullanımda kabul edilebilir.

Dağılım

Heparin plasentaya geçmez, anne sütüne karışmaz.

Biyotransformasyon:

Heparin karaciğerde metabolize olur. Heparinin bir kısmı platelet faktörü IV, plazma proteinleri (fibrinojen dahil), retiküloendotelyal sistem gibi çeşitli faktörlerle nötralize edilir. Metaboliti inaktiftir.

Eliminasyon:

Heparinin plazma yarı ömrü doza ve kullanım şekline bağlı olarak kişiden kişiye büyük değişiklik gösterir ve ortalama olarak 90 dakika olarak kabul edilir.
Heparin böbrekler tarafından elimine olur ve az miktarı idrarla değişmeden atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yarı ömür eliminasyon süresi; obezite, böbrek yetmezliği, malignite, pulmoner embolizm, karaciğer fonksiyon bozukluklarının ve enfeksiyonların varlığına bağlı olarak değişebilir. 60 yaşın üstündeki hastalar aynı miktar doz alan 60 yaşın altındaki hastalara kıyasla daha yüksek heparin plazma seviyelerine ve daha uzun aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanına (aPPTs) sahip olabilirler.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik öncesi güvenlilik verileri diğer bölümlere dahil edilmiştir, eklenecek klinik veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Benzil alkol
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit veya hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Herhangi bir uygunluk çalışması yürütülmediği için bu ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Heparin birçok enjektabl preparatlarla geçimsizdir, örneğin bazı antibiyotikler, opioid analjezikler ve antihistaminikler.

Aşağıdaki ilaçlar heparinle geçimsizdir:

Alteplaz, amikasin sülfat, amiodaron hidroklorür, ampisilin sodyum, aprotinin, benzilpenisilin potasyum veya sodyum, sefalotin sodyum, klorpromazin hidroklorür, siprofloksasin laktat, sisatraküryum besilat, sitarabin, dakarbazin, daunorubisin hidroklorür, diazepam, doksorubisin hidroklorür, droperidol, eritromisin laktobionat, gentamisin sülfat, haloperidol laktat, hyaluronidaz, hidrokortizon sodyum süksinat, kanamisin sülfat, labetolol hidroklorür, metisilin sodyum, metotrimeprazin, netilmisin sülfat, nikardipin hidroklorür, oksitetrasiklin hidroklorür, petidin hidroklorür, polimiksin B sülfat, promethazin hidroklorür, streptomisin sülfat, tobramisin sülfat, triflupromazin hidroklorür, vankomisin hidroklorür ve vinblastin sülfat.

Dobutamin hidroklorür ve heparinle çökelti oluşacağından, karıştırılmamalı veya aynı intravenöz hat üzerinden infüzyonu yapılmamalıdır.

Heparin ve reteplazın kombine çözeltisi geçimsizdir. Eğer reteplaz ve heparinin, bir Y-hattı ile birlikte aynı hat boyunca verilmesi gerekliyse, reteplaz enjeksiyonundan önce ve enjeksiyonu takiben hat, %0,9 salin veya %5 glukoz çözeltisi ile yıkanmalıdır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında orijinal ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Bromobutil kauçuk tıpalı, flip-off kapaklı, 5 ml renksiz Tip I cam flakon içerisinde.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
TÜM EKİP İLAÇ A.Ş.
Tuzla Kimya Sanayicileri Organize Sanayi Bölgesi
Aromatik Cad. No.55 34956
Tuzla/İstanbul
Tel : 0216 593 24 25
Faks : 0216 593 31 41

8. RUHSAT NUMARASI:
2019/255

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 09.05.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ