

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Biemparin 25000 IU/5 ml I.V., S.C. Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 5 ml’de; **Etkin madde:**

Heparin sodyum..... 25 000 IU (Domuzdan elde edilir)

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol.....47.25 mg

Sodyum klorür.....45 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1’e bakınız.

2. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Renksiz, berrak çözelti

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda;

- Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve arteriyel tromboembolik olayların profilaksisi
- Derin ven trombozu, pulmoner emboli, stabil olmayan angina pectoris, akut miyokard enfarktüs ve akut periferik arter oklüzyonunun tedavisi
- Miyokard enfarktüsünü takiben mural tromboz profilaksisi
- Ekstrakorporeal dolaşım ve hemodiyalizde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

İntravenöz olarak veya subkutan yolla kullanılır. BİEMPARİN intramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

- Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve arteriyel 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 parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) anlamlı derecede uzamadığından, anti-Faktör Xa tayinleri kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri günlük olarak yapılmalıdır. İdeali her gün aynı saatte 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 pectoris, akut periferik arter oklüzyonunun 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 saate 1000-20 000 ünite subkutan veya
4 saate 5 000-10 000 ünite intravenöz enjeksiyonla.

- Miyokard enfarktüsünü takiben mural trombozun profilaksisi:
En az 10 gün, 12 saate 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 15ml'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.

Geriatrik popülasyon:

Doz azaltılması ve aPTT izlenmesi tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon:

Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve arteriyel tromboembolik olayların profilaksisi için: Doz önerilmez.

Derin ven trombozu, pulmoner emboli, stabil olmayan angina pectoris ve akut periferik arter oklüzyonunun 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-Faktör Xa tayinine göre ayarlanır, subkutan olarak her 12 saatte bir 5 000-10 000 ünite.

4.3. Kontrendikasyonlar

BİEMPARİN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Heparine veya ilacın içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Prematüre bebekler veya yeni doğanlarada (benzil alkol içerdiğinden)
- Heparin intramüsküler enjeksiyonla veya majör travmalardan sonra uygulanmamalıdır.
- 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 kılcıcal damar permeabiliteli hastalarda
- Halen veya önceden trombositopenisi bulunan hastalar. Heparin kullanan hastalarda nadiren oluşan deri nekrozu durumunda; trombositopeni riskine karşın, heparinin subkutan 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 hastalarda heparin kullanılmamalıdır.
- Heparin ile tedavi edilen hamile kadınlarda doğum sırasında epidural anestezi kontrendikedir. Heparin kullanımı çok seyrek olarak epidural veya spinal hematoma ile ilişkili olabildiği ve bu da uzun süreli veya kalıcı felç ile sonuçlanabildiğinden elektif cerrahi prosedürlerde bölgesel anestezi kontrendikedir.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Heparin ile tedavi edilen (küratif veya koruyucu dozlarda) bir hastada;

- İskemik inme
- 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, koriyoretinal 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.

Trombosit sayımının izlenmesi:

HIT riskine bağlı olarak, endikasyona ve uygulanan doza bakmaksızın trombosit sayımının izlenmesi gereklidir. Tedaviden önce bir kez, sonrasında 21 gün boyunca haftada 2 kez trombosit sayımı gerçekleştirilmeli, bu periyottan sonra tedavinin kesin uzatılması gereken durumlarda trombosit sayımının gözlenmesi sıklığı tedavi durdurulana kadar haftada bir defaya azaltılmalıdır.

Heparin, aldosteron'un adrenal sekresyonunu baskılayabilir, bu durum hipo-aldosteronizm 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 (DMAH) neden olduğu) tip II trombositopeni olarak bilinen heparin kaynaklı trombositopeni riski vardır. HIT, <100 000 değerindeki trombosit sayımı ve/veya trombosit sayımındaki %30-50 oranında belirgin bir düşüş ile iki ardışık ölçümle belirlenir. Başlıca, heparin uygulamasını takiben 5-21. günler arasında gelişir (10 günlük 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 sistemik olarak araştırılmalıdır. Ek olarak, ilacın tekrar aynı yan etkiyi oluşturma (rechallenge) 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.

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

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

Bu koşullar altında, yapılacak acil ölçümler *in vitro* veya immünolojik trombosit agregasyon testlerinin sonuçlarına bağlı değildir. 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 ilaç ile değiştirilmelidir: Danaparoid sodyum veya hirudun, duruma göre profilaktik veya küratif dozlarda verilir.

Oral antikoagülan ilaçlarla yer değiştirilme, oral antikoagülanlar ile trombotik olgunun şiddetlenme riskine bağlı olarak yalnızca bir defa trombosit sayımı normale döndüğünde meydana gelmelidir.

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

Trombosit fonksiyonunu veya koagülasyon sistemini etkileyen ilaçlar genel olarak heparin ile birlikte verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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 hematoma riski).

Heparin direnci:

Heparin yanıtı değişken olan veya heparin dirençli hastalarda istenilen etkiyi elde etmek için orantısız olarak daha yüksek heparin dozlarına ihtiyaç duyulabilir. 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, kalıtsal 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 glikoproteinin yükselmesi:

Aktif enfeksiyon (sepsis veya endokardit)

Ameliyat öncesi intra-aortik balon kontraksiyonu

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.

BİEMPARİN koruyucu olarak 47,25 mg benzil alkol içermektedir. Benzil alkol alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Benzil alkol küçük çocuklarda nefes darlığı (gaspıng) sendromu olarak adlandırılan solunum problemleri dahil olmak üzere ciddi yan etki riski ile ilişkilendirilmiştir. Yeni doğan bebeklerde (0-4 haftalık) kontrendikedir. Hekim veya eczacı tarafından tavsiye edilmedikçe, 3 yaşından küçük çocuklarda bir haftadan fazla kullanılmaz. Karaciğer veya böbrek hastalığı varsa hekime veya eczacıya danışılmalıdır. Bunun nedeni, vücutta büyük miktarda benzil alkolün birikmesi ve metabolik asidoza neden olabilmesidir.

Bu ürün içeriğindeki sodyum miktarı, 17,7 mg/5 ml (3,54 mg/ml) 'ye karşılık geldiğinden bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg) 'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”. Bu yüzden sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Analjezikler: Trombosit agregasyonunu etkileyen ilaçlarla örneğin asetilsalisilik asit (analjezik ve antipiretik dozda), asetilsalisilik asit (trombositleri inhıbe eden dozda) ve diğer NSAID’ler ile dikkatli kullanılmalıdır. Ketorolak ile kanama riski artar (düşük-doz heparinle birlikte bile kullanılmasından kaçınılmalıdır).

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

Antikoagölanlar, trombosit inhibitörleri, vb: Oral antikoagölanlar, epoprostenol, klopıdogrel, tiklopıdin, streptokinaz, dipridamol, dekstran solüsyonları ile veya koagölasyonu etkileyebilen diğer ilaçlarla kanama riski artar.

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

ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri veya renin inhibitörü aliskiren: Birlikte kullanılması ile hiperkalemi oluşabilir.

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

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

Probenesid: Heparinin antikoagölan etkisi artabilir.

Sigara kullanımı: Nikotin, heparinin antikoagölan 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 inhibasyonu 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

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.

Bu ürün benzil alkol içerdiği için hamilelikte hekime veya eczacıya danışılmalıdır. Bunun nedeni vücutta büyük miktarlarda benzil alkolün birikmesi ve metabolik asidoza neden olabilmesidir. İçeriğindeki benzil alkol plasentadan geçebildiği için, bu formülasyonun gebelik sırasında kullanımından kaçınılmalıdır. Abortus imminensli kadınlarda heparin kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Heparin anne sütüne geçmez. Bu nedenle, heparin ile tedavi boyunca emzirmek mümkündür. Bu ürün benzil alkol içerdiği için laktasyonda hekime veya eczacıya danışılmalıdır. Bunun nedeni vücutta büyük miktarlarda benzil alkolün birikmesi ve metabolik asidoza neden olabilmesidir.

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 etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ 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 $>50 \times 10^9/l$) ve geçicidir. Heparinin uygulanmasından sonra 1-5 gün içinde meydana gelir.

Tip II, daha seyrek görülür ama çoğu şiddetli trombositopeni şeklindedir (genellikle $<50 \times 10^9/l$). 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.

Heparine bağlı trombositopeni (HIT) ve heparine bağlı trombositopeni ve tromboz (HITT), heparin tedavisinin kesilmesinden birkaç hafta sonrasına kadar ortaya çıkabilir. Heparinin kesilmesinden sonra trombositopeni veya tromboz ile başvuran hastalar HIT ve HITT açısından değerlendirilmelidir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin bozukluklar:

Bilinmiyor: Adrenal hemorajiye sekonder adrenal yetmezlik heparin ile ilişkilendirilmiştir. Heparin ürünleri plazma potasyumunda artışa neden olabilen hipoaldosteronizme neden olabilir. Seyrek olarak, özellikle kronik böbrek yetmezliği ve diabetes mellitus hastalarında klinik olarak anlamlı hiperkalemi oluşabilir (bkz. Uyarılar ve Önlemler).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Rebound hiperlipidemi, Hiperkalemi, Hipokalemi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Kanama. Daha çok heparinin yüksek dozuyla oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.9.).
Çok nadir epidural ve spinal hematoma vakaları, spinal veya epidural anestezi veya spinal ponksiyon uygulanmasında profilaksi için heparin alan hastalarda bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Epistaksis, kontüzyon

Hepato-biliyer 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, heparin ile uzun süreli (aylarca) dozlamının alopesiye neden olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır.

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

Bilinmiyor: Heparin tedavisine başladıktan 3-21 gün sonra subkutan enjeksiyon bölgesinde eritemli nodüller veya infiltrate ve bazen ekzema benzeri plaklar yaygındır.

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu hastalıkları ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Heparin ile uzun süreli (aylarca) dozlamının osteoporoza ve vertebra ve kaburgalarda kırıklara neden olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Üç ay veya daha uzun süre boyunca günde 10.000 I.U.'dan fazla heparin alan kadınlarda belirgin 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 iritasyon oluşabilir.

Kanama:

Kanama, heparin tedavisinden kaynaklanabilecek başlıca komplikasyondur. Aşırı uzamış pıhtılaşma süresi veya tedavi sırasındaki küçük kanamalar genellikle ilacın kesilmesiyle kontrol altına alınabilir. Antikoagülan tedavi sırasında gastrointestinal veya idrar yolu kanamasının altta yatan gizli bir lezyonun varlığına işaret edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kanama herhangi bir bölgede meydana gelebilir, ancak bazı spesifik kanama komplikasyonlarının tespit edilmesi zor olabilir.

Antikoagülan tedavi sırasında akut adrenal yetmezlikle sonuçlanan adrenal hemoraji meydana gelmiştir. Bu nedenle, akut adrenal hemoraji ve yetmezlik bulgu ve belirtileri gelişen hastalarda bu tedavi kesilmelidir. Akut bir durumda herhangi bir gecikme hastanın ölümüyle sonuçlanabileceğinden, düzeltici tedavinin başlatılması tanının laboratuvar tarafından doğrulanmasına bağlı olmamalıdır.

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, 1 mg 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 grup: Antitrombotik ilaç/heparin grubu

ATC Kodu: B01AB01

Heparin normal koagülasyon sisteminin çeşitli safhalarında etkisini gösteren bir antikoagülan ilaçtır. *In 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

inhibasyonunun 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 absorpsiyonunu göstermez.

Subkutan uygulama şekli sadece profilaktik amaçlı kullanımda kabul edilebilir. Heparin gastrointestinal sistemden absorbe edilmez. Heparin enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Dağılım:

Heparin plazma proteinlerine yoğun bir şekilde bağlanır. Heparin plasentaya geçmez, anne sütüne karışmaz.

Biyotransformasyon:

Heparin karaciğerde metabolize olur. Heparinin bir kısmı trombosit faktörü IV, plazma proteinleri (fibrinojen dahil) retiküloendotelial 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 parsiyel tromboplastin zamanına (aPPTs) sahip olabilirler.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi güvenlik 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, metotrimoprazin, 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

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Uygulamadan önce çözeltinin berrak ve ambalajın açılmamış olduğuna dikkat ediniz. 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında orijinal ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobutil tıpa, mavi flip-off alüminyum kapak, 5 ml tip I renksiz cam flakon 1 adet flakon içeren kutularda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biem İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Anıttepe Mah. Turgut Reis Cad. No:21

Tandoğan-Çankaya / ANKARA

Tel : 0312 230 29 29

Faks: 0312 230 68 00

8. RUHSAT NUMARASI

2018/609

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ