

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SELOPARİN 5 000 IU/ 5 ml enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 5 ml’de;

Etkin madde:

Heparin sodyum 5 000 IU

Yardımcı madde(ler):

Benzil alkol0.05 ml

Sodyum klorür.....43 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Renksiz ve berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Derin ven trombozu, pulmoner emboli, stabil olmayan angina pektoris, akut miyokard enfarktüsü ve akut periferik arter oklüzyonunun tedavisi
- Ekstrakorporeal dolaşım ve hemodiyaliz

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

İntravenöz olarak kullanılır. SELOPARİN 5000 IU/5 ml intramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Heparin solüsyonunun konsantrasyonu 1000 IU/ml'dir. Tüm heparin preparatları aynı konsantrasyonu içermediği için heparin dozu IU olarak belirtilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Heparinin tüm – doz tedavisi esnasında, 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 yapılmasıdır. 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.

Heparin direnci:

Heparine değişken yanıt veren hastalarda ya da heparin direnci olan hastalarda istenilen etkiye ulaşabilmek için orantılı olmayan yüksek dozlar gerekebilmektedir. Ayrıca 4.4 Uyarılar ve Önlemler Bölümüne bakınız.

Uygulama şekli:

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

Heparinin intravenöz enjeksiyon hacmi 15 ml'yi geçmemelidir.

Heparinin etkisi kısa süreli olduğundan, aralıklı intravenöz enjeksiyon yerine, intravenöz infüzyon tercih edilmektedir.

Önerilen Doz

- **Derin ven trombozu, pulmoner emboli, stabil olmayan angina pectoris ve akut periferik arter oklüzyonunun tedavisi:**

Yetişkinler :

Yükleme dozu : 5 000 ünite intravenöz (şiddetli pulmoner embolide 10 000 ünite gerekebilir).

İdame dozu : 1 000-2 000 ünite/saat intravenöz infüzyonla veya
4 saatte 5 000-10 000 ünite intravenöz enjeksiyonla

- **Ekstrakorporeal dolaşım ve hemodiyalizde:**

Yetişkinler :

Kardiyopulmoner by-pass:

Başlangıçta 300 ünite/ kg intravenöz olarak, 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.

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, stabil olmayan angina pektoris ve akut periferik arter oklüzyonunun tedavisi için:**

Yükleme dozu : 50 ünite/kg intravenöz

İdame dozu : 15-25 ünite/kg/saat intravenöz infüzyonla veya
4 saatte 100 ünite/kg intravenöz enjeksiyonla

Hamilelerde:

Bakınız Bölüm 4.6 Gebelik ve Laktasyon. Eğer tedavi doğru olarak değerlendirilirse, standart doz ile tedaviye başlanabilir. Ara intravenöz dozlar tavsiye edilmemektedir. Daha sonraki dozlar ve/veya doz aralıkları kişinin trombin pıhtılaşma zamanı, tam kan pıhtılaşma zamanı ve/veya aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SELOPARİN 5000 , 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), renal veya hepatik yetmezliği olan purpura, şiddetli hipertansiyon, aktif tüberküloz veya aşırı kılcac damar permabiliteli hastalarda
- Halen veya önceden trombositopenisi bulunan hastalar. Heparin kullanan hastalarda nadiren oluşan deri nekrozu durumunda; trombositopeni riskine karşı, heparin'in 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 fitiği, peptik ülser, neoplazma, bakteriyel endokardit, retinopati, kanamalı hemoroid, akut ve subakut septik endokarditi kafa içi kanaması şüphesi olan hastalarda, serebral tromboz veya düşük tehdidi olan göz, kulak ve santral sinir sisteminde operasyon gören hastalarda heparin göreceli risk ve yararları dikkatlice hesaplanmalıdır.
- Heparin uygulanan hamilelerde epidural anestezi kontrendikedir.

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.

- Heparini profilaktik olarak değilde tedavi için alan hastalarda elektif cerrahi operasyonlarda lokal bölgesel anestezi kontrendikedir. Çünkü, heparinin kullanımı çok nadiren epidural veya spinal hematoma bağlı uzun süreli yada kalıcı paraliz ile sonuçlanabilmektedir.
- İlerlemiş renal ve hepatik hastalığı olan hastalarda, dozun düşürülmesi gerekebilmektedir. Ciddi renal bozukluğu olan hastalarda ve yaşlılarda (özellikle yaşlı kadınlarda) kanama riski artmaktadır.

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.

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 1'e yükseltilmelidir.

Heparin, aldosteron'un adrenal sekresyonunu baskılayabilir, bu durum özellikle diabetes melitusu olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği hastalar, metabolik asidoz hikayesi olan hastalar, yüksek potasyum kan seviyelerine sahip yada potasyum tutucu ilaç kullanan hastalarda hipoaldosteronizm ile birlikte hiperkalemiye yol açar. Hiperkalemi riski tedavi boyunca artar ve genellikle geri dönüşümlüdür. 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 trombosit sayımı ve/veya trombosit 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.

Heparine bağlı trombositopeni heparin tedavisinin bırakılmasından birkaç hafta sonrada görülebilir. Heparinin bırakılmasından sonra trombositopeni ya da tromboz gösteren hastalarda HIT ve HITT değerlendirmesi yapılmalıdır.

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 immünojenik trombosit 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 trombosit sayımı normale döndüğünde meydana gelmelidir.

Her ne kadar heparine karşı aşırı duyarlılık nadir olsa da, alerji geçmişi olan hastalara 1000 IU lik bir deneme dozu tatbik edilmesi önerilmektedir. Heparinin düşük moleküler ağırlıklı heparinlere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekir.

Önerilen düşük doz rejimi, hastaların çoğunda, pıhtılaşma süresinde bir değişiklik yaratmamaktadır. Ancak, hastalar heparine karşı kişisel yanıt verdiği için büyük ameliyata giren hastalarda tedavinin kan pıhtılaşması üzerindeki etkisi mutlaka gözlem altında tutulmalıdır.

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

Hematoma riski nedeniyle intramüsküler enjeksiyon yoluyla kullanılmamalıdır.

Heparin direnci:

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 ve istenilen etkiyi almak için daha yüksek dozun kullanılmasını gerektirebilir.

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

- Artan heparin bağlayıcı proteinler, faktör VIII, von Willebrand faktör, fibrinojen, trombosit faktör 4 veya histidindren - zengin glikoprotein seviyeleri :

- Aktif enfeksiyon (sepsis veya endokardit)
- Ameliyat öncesi intra-aortik balon kontrapulsasyon
- Trombositopeni
- Trombositoz
- İleri yaş
- Plazma albümin konsantrasyonu ≤ 35 g/dl

- Rölatif hipovolemi

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

SELOPARİN 5000 IU/ 5 ml enjeksiyonluk çözelti içeren 5 ml'lik fakon içerisinde koruyucu olarak 0.05ml 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 anafilaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

SELOPARİN 5 000 IU/ 5 ml enjeksiyonluk çözelti içeren 5 ml'lik flakon 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Heparin genel olarak, trombosit fonksiyonunu veya koagülasyon sistemini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Analjezikler: Trombosit agregasyonunu etkileyen ilaçlarla örneğin, aspirin 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, sefiksime ve seftriakson koagülasyon prosesini etkilerler ve bu nedenle de kanama riskini arttırabilirler.

ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin II reseptör blokerleri: Birlikte kullanılması ile hiperkalemi oluşabilir.

Nitratlar: Eşzamanlı olarak heparinle, intravenöz gliseril trinitrat infüzyonu uygulandığında heparinin antikoagülan 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 artırılması gerekebilir.

Tanı testleri ile etkileşim, psödo-hipokalsemi (hemodiyaliz hastalarında), total tiroksin ve triiyodotironinin doğal olmayan artışı, simule metabolik asidoz ve endotoksin için kromojenik lizat tayininin inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Heparin, immunoassay immünolojik testlerde aminoglikozit tayinini 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. Bilinen hemorajik etkisi nedeniyle 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 yoğunluğu bildirilmiştir. Kanama problemi gebelik sırasında veya doğumdan sonra görülebilir. Özellikle uteroplental hemoraji nedeniyle doğumda önlem alınması gereklidir. Eğer epidural anestezi uygulanacaksa heparin tedavisi mümkün oldukça ertelenmelidir.

Düşük tehditi olan hastalarda heparin kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3).

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 ($\geq 1/10$), 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).

İstenmeyen yan etkiler olarak başta kanama, adrenal hemorajiye bağlı adrenal yetmezlik nadiren, trombositopeni (heparin kaynaklı Tip I ve Tip II trombositopeni), karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü artış, uzun süreli kullanımından alopesi ve osteoproz, hipoaldosteronizm, geri dönüşümlü hiperlipidemi, aşırı duyarlılık reaksiyonları, yaygın alerjik reaksiyonlar, lokal iritasyona bağlı iritasyon ve deri nekrozu, 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çeşitli aşırı duyarlılık belirtileri ile her tür ve şiddetli alerjik reaksiyonlar (konjonktivit, rinit, astım, ateş, ürtiker, siyanoz, takipne, baskı hissi, titreme.)

Anjiyonötik ödem

Çok seyrek: Anaflaktoid reaksiyonlar ve anaflaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın: 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.

Bazı vakalarda kanamaya bağlı ölüm veya daimi sakatlık bildirilmiştir.

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Yükselmiş serum transaminazları, gamma-GT, LDH ve lipaz düzeyleri.

Genellikle heparin kesildikten sonra düzelirler.

Heparininin bırakılmasından sonra rebound hiperlipidemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Seyrek : Lokal iritasyon ve cilt nekrozu. Cilt nekrozu oluşursa tedavi derhal durdurulmalıdır.

Bir vakada eritema multiforme bildirilmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Heparinle uzun süreli tedavilerde (bir kaç aydan fazla) osteoporoz ve alopesi oluşabilir. En az 6 ay, günde 10 000 IU '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 iritasyon 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 bildirimleri 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 olduğunu gösterir. Bu durumda her 100 IU heparin, 1 mg intravenöz protamin sülfat ile nötralize edilebilir. Protamin sülfat yavaş yavaş yaklaşık 10 dakika içinde bolus olarak uygulanır ve dozu 50 mg'ı geçmemelidir. Eğer heparin enjeksiyonundan sonra 15 dakika geçmişse gereken protamin dozu daha düşük olacaktır. Protamin sülfatın aşırı dozda kullanımından da kaçınılmalıdır. Çünkü kendisinin antikoagülan özellikleri vardır. Tek bir dozu 50 mg'ı hiçbir zaman geçmemelidir. Protamin i.v. enjeksiyonu kan basıncında ani düşme, bradikardi, dispne, geçici kızarıklık yapabileceğinden yavaş ve dikkatli kullanılmalıdır.

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. Trombini inhibe ederek ve aktive edilmiş Faktör X(Xa)'nın inhibitörlerini güçlendirerek antikoagülan etki gösterir. 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, subkütan enjeksiyonda ise 20-30 dakika sonra antikoagülan etkisini gösterir.

Emilim:

Heparin gastrointestinal yoldan ve sublingual bölgeden emilmediğinden enjeksiyon yolu ile uygulanır. Oral, rektal, intramusküler, subkütan uygulamalarda heparin normal absorpsiyonunu göstermez. Subkütan uygulama şekli sadece proflaktik amaçlı kullanımda kabul edilebilir.

Dağılım:

Heparin plasentaya geçmez, anne sütüne karışmaz.

Biyotransformasyon:

Heparin karaciğerde metabolize olur. Heparinin bir kısmı trombosit faktörü IV, plazma proteinleri (fibrinojen dahil), retikuloendotelial sistem gibi çeşitli faktörlerle nötralize edilir. Metaboliti inaktiftir ve idrarla atılır.

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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

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 (aPPT_s) sahip olabilirler.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi güvenilirlik 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 (pH ayarlanması için)

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

6.3. Raf ömrü

24 Ay (orijinal ambalajında)

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.

Flakon ilk açıldıktan sonra 25° C'de azami 28 gün boyunca kullanılabilir.

Multidoz flakon tek bir hasta kullanımı içindir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütil tıpa, şeffaf plastik flip-off alüminyum kapaklı, tip I renksiz cam flakon.

1 kutuda 1 flakon içeren ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Flakondan ilk doz alındıktan sonra geriye kalan çözelti 28 gün içinde kullanılmalı, daha sonra arta kalan çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Ecza Deposu A.Ş.

Esenşehir Mah. Haseki Sok: No:20

Tel: (0216) 324 38 38

Fax: (0216) 317 04 98

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014-398

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:15.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ