

## UPUTSTVO ZA PACIJENTA

### HEPARIN GALENIKA

25 000 i.j./5 ml, rastvor za injekciju

*heparin*

*Prije upotrebe lijeka pažljivo pročitajte ovo uputstvo!*

*Uputstvo sačuvajte. Možda ćete željeti ponovo da ga pročitate.*

*Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom ljekaru ili farmaceutu.*

*Ovaj lijek je propisan lično Vama i ne smijete ga dati drugome.*

*Drugome ovaj lijek može da škodi, čak i ako ima znake bolesti slične Vašima.*

Uputstvo sadrži:

1. Šta je lijek HEPARIN GALENIKA i za što se koristi
2. Prije nego počnete uzimati lijek HEPARIN GALENIKA
3. Kako uzimati lijek HEPARIN GALENIKA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek HEPARIN GALENIKA
6. Dodatne informacije

#### 1. ŠTA JE LIJEK HEPARIN GALENIKA I ZA ŠTO SE KORISTI

HEPARIN GALENIKA 25 000 i.j./5 ml, rastvor za injekciju

5 ml rastvora za injekciju sadrži: heparina 25 000 i.j. (u obliku heparin-natrijuma).

HEPARIN GALENIKA pripada grupi lijekova koji se zovu antikoagulansi.

HEPARIN GALENIKA mijenja način zgrušavanja krvi (smanjuje zgrušavanje krvi), i time omogućava da krv nesmetano teče krvnim sudovima.

HEPARIN GALENIKA se koristi u liječenju i prevenciji:

- duboke venske tromboze (krvni ugrušci u venama nogu)
- embolije pluća
- terapiji bola u grudima usljed oboljenja arterija u srcu (nestabilna angina pectoris)
- terapiji akutne periferne okluzije arterija (blokada perifernih krvnih sudova)
- prevencija stvaranja ugrušaka u srcu nakon akutnog infarkta miokarda
- u prevenciji zgrušavanja krvi u vještačkoj bubrežnoj cirkulaciji za vrijeme hemodijalize (ekstrakorporalna cirkulacija), hirurških intervencija na srcu i plućima.

Vjerovatnoća pojave krvnih ugrušaka je veća kod gojaznih, trudnica, pacijenata sa poremećajem krvi, pacijenata koji su imali emboliju pluća, duboku vensku trombozu, infarkt srca ili šlog. Isto tako, može se javiti kod pacijenata koji su dugo ležali, zbog hirurške intervencije ili bolesti.

#### 2. PRIJE NEGO POČNETE UZIMATI LIJEK HEPARIN GALENIKA

*Upozorite ljekara ako uzimate druge lijekove, imate neku hroničnu bolest, neki poremećaj metabolizma, preosjetljivi ste na neke od lijekova ili ste imali alergijsku reakciju na neki od njih.*

##### • Nemojte uzimati lijek HEPARIN GALENIKA

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na heparin ili pomoćne supstance u sastavu lijeka koje možete vidjeti u 6. tački ovog uputstva
- Ako koristite veće količine alkoholnih pića
- Ako imate bilo kakvo krvarenje (osim menstrualnog krvarenja)
- Ako imate hemofiliju (urođen poremećaj zgrušavanja krvi) ili bilo koji drugi poremećaj krvarenja
- Ako imate ili ste nekada imali veliki pad u broju krvnih pločica (trombocita) u krvi, što sprječava normalno zgrušavanje krvi (reakcija koja se zove trombocitopenija)
- Ako Vam, se lako stvaraju modrice (fragilni kapilari) ili imate purpurne tačke po koži koje liče na modricu (purpura)
- Ako imate visok krvni pritisak
- Ako imate tuberkulozu
- Ako ste imali ozbiljne kožne reakcije pri prethodnoj primjeni heparina
- Ako planirate operaciju kičme, glave, oka, lumbalnu punkciju ili lokalnu blok anesteziju ili bilo koju drugu intervenciju gdje krvarenje može predstavljati problem
- Ako ste nedavno imali hiruršku intervenciju
- Ako imate teško oboljenje jetre koje može dovesti do krvarenja iz jednjaka
- Ako imate krvarenje u mozgu

- Ako primete diklofenak intravenskim putem  
Ovaj lijek ne smijete davati prijevremeno rođenim bebama, novorođenčadima ili bebama do mjesec dana starosti.

**Važno: ako imate intervenciju pod epiduralnom ili spinalnom anestezijom**

Obavezno obavijestite ljekara da uzimate lijek HEPARIN GALENIKA prije dobijanja anestetika.

U slučaju trudnoće, obavezno pročitajte dio ovog uputstva "Trudnoća i dojenje".

Nakon anestezije, ljekar će sprovoditi redovne kontrole, kako bi provjerio da li ima većeg krvarenja ili stvaranja modrica oko kičme, s obzirom da to može biti uzrok trajne paralize. Bilo koji od sljedećih znakova, mada veoma rijetko, mogu se javiti uključujući osjećaj peckanja, slabosti i trnjenja u donjim dijelovima nogu ili tijelu, bol u leđima ili problemi sa pražnjenjem i mokrenjem.

Nakon primijenjenog anestetika, Vaš ljekar će Vas posavjetovati kada da počnete sa uzimanjem lijeka HEPARIN GALENIKA.

• **Budite oprezni s lijekom HEPARIN GALENIKA**

Prije nego što primite lijek HEPARIN GALENIKA, obavezno obavijestite Vašeg ljekara:

- Ako imate više od 60 godina
- Ako imate ili sumnjate da imate oboljenje koje lako dovodi do krvarenja (npr čir na želucu, hijatus hernija, zapaljenje srca, problem sa mrežnjačom, hemoroidi, moždani udar, karcinom, prijeteci pobačaj. Konsultujte se sa ljekarom ukoliko niste sigurni )
- Ako znate da imate bolest koja se zove dijabetes melitus
- Ako znate ili sumnjate da imate neku bolest koja prouzrokuje visok nivo kalijuma u krvi (hiperkalemija) (konsultujte se sa ljekarom ukoliko niste sigurni)
- Ako uzimate lijek koji može povećati nivo kalijuma, kao što je amilorid, triamteren, eplerenon ili spironolakton
- Ako imate probleme sa bubrežima ili jetrom. Vaš ljekar će Vam možda dati nižu dozu lijeka
- Ako ste alergični (preosjetljivi) na heparine niske molekulske težine, kao što je tinzaparin, enoksaparin ili dalteparin. Možda će Vam ljekar prvo dati manju, test dozu heparina
- Ako uzimate drugi lijek koji može da utiče na zgrušavanje krvi (vidjeti dio Uzimanje drugih lijekova s lijekom HEPARIN GALENIKA)
- Ako znate da ste osjetljivi na metil-parahidroksibenzoat ili propil-parahidroksibenzoat (vidjeti dio Šta morate znati o pomoćnim supstancama koje sadrži lijek HEPARIN GALENIKA).

Ljekar može kontrolisati krvnu sliku prije započinjanja terapije i dok traje terapija lijekom HEPARIN GALENIKA, kako bi provjerio da li je doza lijeka dobro podešena, i nivo krvnih pločica (trombocita) i kalijuma u krvi.

Lijek HEPARIN GALENIKA može biti uzrok lakšeg nastanka krvarenja, zbog čega treba biti oprezan prilikom davanja drugih injekcija ili drugih procedura. Ovaj lijek se ne smije primijeniti u obliku intramuskularne injekcije.

Posebnu pažnju treba obratiti ukoliko:

- se lijek daje djetetu do tri godine
- ste imali epiduralnu ili spinalnu anesteziju. Nakon anestezije, ljekar će sprovoditi redovne kontrole, kako bi provjerio da li imate osjećaj peckanja, slabosti i trnjenja u donjim dijelovima nogu ili tijelu, bol u leđima ili probleme sa pražnjenjem i mokrenjem. Odmah obavijestite ljekara ili sestru ako primjetite neki od ovih simptoma.

• **Uzimanje drugih lijekova s lijekom HEPARIN GALENIKA**

*Imajte u vidu da se ove informacije mogu odnositi i na lijekove koje više ne pijete, kao i na lijekove koje planirate da uzimate u budućnosti. Obavijestite svog ljekara ili farmaceuta ako uzimate, ili ste do nedavno uzimali neki drugi lijek, uključujući i lijek koji se nabavlja bez ljekarskog recepta.*

Obavezno obavijestite Vašeg ljekara ukoliko uzimate neki od sljedećih lijekova:

- Salicilate, kao što je aspirin, u terapiji smanjenja bola i zapaljenja, ili zaustavljanja bolnog stvaranja krvnih ugrušaka, jer može doći do lakšeg nastanka krvarenja
- Nesteroidne antiinflamatorne lijekove, kao što su ibuprofen ili diklofenak u liječenju artritisa ili bolova, jer može doći do lakšeg nastanka krvarenja

- Dekstrane, za povećanje volumena krvi, jer može doći do lakšeg nastanka krvarenja.
- Inhibitore agregacije trombocita, kao što je klopidogrel, u terapiji zaustavljanja bolnog stvaranja krvnih ugrušaka, jer može doći do lakšeg nastanka krvarenja
- Trombolitike, kao što je streptokinaza, u terapiji rastvaranja krvnih ugrušaka, jer može doći do lakšeg nastanka krvarenja
- Cefalosporine (za liječenje infekcija)
- ACE inhibitore ili antagoniste angiotenzina II, kao što su enalapril, losartan ili valsartan, ili inhibitor renina aliskiren, u liječenju visokog krvnog pritiska ili srčanih poremećaja, jer može doći do velikog povećanja nivoa kalijuma u krvi.
- Lijekove koji povećavaju nivo kalijuma u krvi (npr amilorid, triamteren, eplerenon, spironolakton)
- Antagoniste vitamina K, kao što je varfarin, u terapiji zaustavljanja stvaranja krvnih ugrušaka, jer može doći do lakšeg nastanka krvarenja
- Infuziju gliceril trinitrata u terapiji angine, jer može smanjiti efekat heparina
- Aktivirani C protein radi uklanjanja krvnih ugrušaka, jer može doći do lakšeg nastanka krvarenja
- Aminoglikozidne antibiotike (npr gentamicin, amikacin, neomicin, tobramicin)
- Probenecid (za liječenje gihta)

Ukoliko koristite neki od navedenih lijekova, ljekar će Vam možda izmijeniti dozu heparina ili drugog lijeka. Ukoliko imate bilo kakvih pitanja posavjetujte se sa ljekarom ili sestrom.

Pušenje cigareta može uticati na funkciju heparina. Obavijestite ljekara ukoliko pušite.

Vaš ljekar može uraditi preglede, uključujući i analizu krvi, ukoliko uzimate neke od navedenih lijekova istovremeno sa lijekom HEPARIN GALENIKA.

Prisustvo heparina u krvi može izmijeniti rezultate nekih testova kao što su testovi funkcije štitaste žlijezde, nivoa kalcijuma ili pojedinih antibiotika u krvi.

- **Uzimanje hrane i pića s lijekom HEPARIN GALENIKA**

Nije primjenjivo.

- **Trudnoća i dojenje**

**Ako ste trudni ili mislite da ste trudni, koristite lijek HEPARIN GALENIKA, samo ako je Vaš ljekar odlučio da je primjena ovog lijeka neophodna.**

Obavijestite ljekara pre primjene lijeka HEPARIN GALENIKA ukoliko ste trudni, planirate trudnoću ili ste ranije imali spontane pobačaje.

Ukoliko koristite heparin u trudnoći, krvarenje može biti problem tokom trudnoće ili porođaja. Takođe, ukoliko primete heparin tokom dužeg vremenskog perioda u trudnoći može doći do osteoporoze (smanjenje gustine kostiju).

Ako ste trudni i treba da primite epiduralnu anesteziju, prekinite sa primjenom ovog lijeka, i potražite savjet ljekara.

Ako dojite, potražite savjet Vašeg ljekara prije uzimanja lijeka HEPARIN GALENIKA.

- **Upravljanje vozilima i mašinama**

Lijek HEPARIN GALENIKA može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. Svakako se posavjetujte sa Vašim ljekarom, ako osjetite neke neželjene reakcije koje vas mogu spriječiti u izvršavanju ovih radnji.

- **Ostala upozorenja**

**Šta morate znati o pomoćnim supstancama koje sadrži lijek HEPARIN GALENIKA**

Lijek HEPARIN GALENIKA sadrži:

- Metil-parahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat, kao konzervanse, koji mogu izazvati alergijsku reakciju, u bilo kom trenutku. Obavezno pročitati dio 4 ovog uputstva kako biste uočili znakove neželjenog dejstva lijeka.
- Natrijum. Lijek HEPARIN GALENIKA je skoro bez natrijuma.

Obavezno se posavjetujte sa Vašim ljekarom ako imate bilo kakvih briga u vezi sa sastojcima lijeka HEPARIN GALENIKA.

### 3. KAKO UZIMATI LIJEK HEPARIN GALENIKA

*Ukoliko mislite da lijek HEPARIN GALENIKA suviše slabo ili jako djeluje na Vaš organizam, treba da se obratite vašem ljekaru.*

Lijek HEPARIN GALENIKA rastvor za injekciju 25 000 i.j./5 ml će Vam dati ljekar ili medicinska sestra.

Lijek HEPARIN GALENIKA ne treba miješati sa drugim injekcijama. Može se dati intravenski.

Ljekar će propisati tačnu dozu lijeka.

Napomena

*Ukoliko je neophodna potkožna primena lijeka potrebno je koristiti dostupan lijek koji je namenjen za ovakav način primjene.*

- **Ako uzmete više lijeka HEPARIN GALENIKA nego što ste trebali**

*Ukoliko ste uzeli veću dozu lijeka HEPARIN GALENIKA nego što bi trebalo, odmah razgovarajte sa Vašim ljekarom ili farmaceutom!*

Lijek HEPARIN GALENIKA će Vam dati ljekar ili medicinska sestra. Ako mislite da ste dobili više lijeka nego što je trebalo, odmah obavjestite ljekara ili medicinsku sestru.

Može doći do pojave teškog krvarenja (pročitati dio 4 o neželjenim dejstvima lijeka).

Možete dobiti drugu injekciju, ili lijek koji se zove protamin sulfat.

- **Ako ste zaboravili uzeti lijek HEPARIN GALENIKA**

Lijek HEPARIN GALENIKA će Vam dati ljekar ili medicinska sestra. Ako ste zaboravili dozu lijeka odmah obavjestite ljekara ili medicinsku sestru.

- **Ako prestanete uzimati lijek HEPARIN GALENIKA**

*U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom lijeka HEPARIN GALENIKA obratite se svom ljekaru ili farmaceutu.*

### 4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

*Kao i svi drugi lijekovi i lijek HEPARIN GALENIKA može izazvati nuspojave.*

**Ozbiljna neželjena dejstva koja zahtjevaju hitnu medicinsku pomoć:**

Ozbiljna alergijska reakcija:

- Simptomi alergijske reakcije uključuju svrab, osip na koži, iritaciju očiju, curenje iz nosa, teškoće sa disanjem, (zviždanje u grudima, kratak dah), cijanoza usana, groznica, jeza, otok lica i grla i šok.

Alergijska reakcija se može javiti i na heparin i na pomoćne supstance, posebno kod djece mlađe od tri godine.

Krvarenje i modrice

Heparin može umanjiti broj trombocita (krvne pločice) što može dovesti do krvarenja i pojave modrica. Ovo se najčešće javlja u prvim danima liječenja, mada se može javiti i kasnije. Rizik od krvarenja veći je kod starijih (posebno starijih žena).

Trombocitopenija može dovesti do pojave krvnih ugrušaka koji mogu izazvati bol u grudima, kratak dah, kašalj, slabost, vrtoglavicu i gubitak svijesti. U slučaju pojave trombocitopenija, neophodno je odmah prekinuti primjenu heparina.

Trombocitopenija može nastati i nekoliko nedjelja nakon prestanka primjene lijeka. Zbog toga će Vam ljekar nakon nekog vremena uraditi krvnu sliku, kako bi provjerio nivo trombocita u krvi.

Znaci krvarenja uključuju:

- modrice i ljubičaste tačkice po koži
- neuobičajeno krvarenje iz desni
- neuobičajeno krvarenje iz nosa
- mokraća crvene ili braon boje
- crna katranasta stolica
- krvarenje iz operativne rane ili povrede, koje se ne može zaustaviti.

Odmah obavijestite ljekara ako uočite neki od ovih simptoma jer će možda biti neophodno da prekinete primjenu lijeka

Simptomi nakon epiduralne ili spinalne anestezije, zbog moguće pojave paralize:

- peckanje, slabost ili trnjenje nogu ili donjeg dijela tijela
- bol u leđima
- problemi sa pražnjenjem i mokrenjem.

Ukoliko primijetite bilo koji od ovih simptoma nakon spinalne ili epiduralne anestezije morate se odmah obratiti ljekaru.

#### **Ostala moguća neželjena dejstva**

Česta neželjena dejstva (do 1-10 ljudi)

- pojava koprivnjače ili crvenih promjena sličnih ekcemu na mjestu subkutane primjene injekcije, obično nakon 3 do 21 dan nakon primjene lijeka.

Rijetka neželjena dejstva (manje od 1-1000 ljudi)

- promjene u krvnoj slici, nivo kalijuma može biti povećan; češće se javlja kod pacijenata koji imaju teško oštećenje bubrega ili dijabetes. Možete osjetiti slabost i malaksalost
- iritacija na mjestu injekcije,
- osip
- koprivnjača
- produžena, bolna erekcija kod muškaraca.

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

- alopecija (gubitak kose) kada se heparin primjenjuje tokom više mjeseci
- osteoporozna (smanjena gustina kosti) ukoliko se heparin primjenjuje više mjeseci
- kosti postaju krte i lako se lome; obično kod pacijenata koji dugo koriste lijek HEPARIN GALENIKA
- prijavizam (dugotrajna bolna erekcija)
- povišen nivo enzima jetre.
- adrenalna insuficijencija (nizak nivo hormona aldosterona)
- povišen nivo lipida nakon prestanka primjene heparina

Ukoliko bilo koje od neželjenih dejstava postane ozbiljno, ili primijetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, obavijestite Vašeg ljekara ili farmaceuta.

*Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti ljekara ili farmaceuta.*

#### **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

U slučaju bilo kakvih neželjenih reakcija nakon primjene lijeka, potrebno je obavijestiti Vašeg ljekara ili farmaceuta. Ovo podrazumijeva sve moguće neželjene reakcije koje nisu navedene u ovom uputstvu o lijeku, kao i one koje jesu.

#### **5. KAKO ČUVATI LIJEK HEPARIN GALENIKA**

*Lijek HEPARIN GALENIKA čuvati van domašaja i pogleda djece.*

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

**Rok upotrebe:** 3 godine

*Lijek HEPARIN GALENIKA se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju.*

#### **Posebne mjere uništavanja neupotrijebljenog lijeka ili ostatka lijeka**

*Neupotrijebljeni lijek uništiti u skladu sa važećim propisima.*

*Neupotrijebljeni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neupotrijebljenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.*

#### **6. DODATNE INFORMACIJE**

##### **• Šta sadrži lijek HEPARIN GALENIKA**

Aktivna supstanca: 5 ml rastvora za injekciju sadrži heparina 25 000 i.j. (u obliku heparin-natrijuma).

Pomoćne supstance: metil-parahidroksibenzoat (E218); propil-parahidroksibenzoat (E216); natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.

- **Kako lijek HEPARIN GALENIKA izgleda i sadržaj pakovanja**

Izgled: bistar, bezbojan ili svijetložut rastvor

Pakovanje: 10 ampula od bezbojnog, neutralnog stakla I hidrolitičke grupe sa bijelim keramičkim prstenom za prelom, sa po 5 ml rastvora za injekciju (2 posudice sa po 5 ampula) i uputstvom u kutiji.

- **Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

**NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

**Administrativno sjedište**

GALENICA a.d. Beograd,  
Batajnički drum bb, Beograd, Republika Srbija

**Proizvođač gotovog lijeka**

GALENICA a.d. Beograd,  
Batajnički drum bb, Beograd, Republika Srbija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

GALENICA d.o.o.,  
Vidovdanska bb, Banja Luka, BiH

**BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:**

04-07.3-2-6427/18 od 15.05.2019. godine

## Sljedeće informacije su namijenjene isključivo zdravstvenim radnicima

### Terapijske indikacije

- Profilaksa duboke venske tromboze i tromboembolije kod pacijenata kod kojih se sumnja na ova oboljenja.
- Terapija tromboembolijskih poremećaja kao što je duboka venska tromboza, embolija pluća, , nestabilna angina pectoris i akutna periferna okluzija arterija
- Profilaksa tromboze nakon infarkta miokarda
- Prevencija zgrušavanja krvi u ekstrakorporalnoj cirkulaciji za vrijeme hemodijalize, hirurških intervencija na srcu i plućima.

### Doziranje i način primjene

Intravenska primjena.

### Napomena

*Ukoliko je neophodna subkutana primjena lijeka potrebno je koristiti dostupan lijek koji je namijenjen za ovakav način primjene.*

### Terapija i prevencija tromboembolijskih poremećaja

#### Terapijske doze:

##### Intravenska primjena

5 000 - 10 000 i.j. na 4 sata ili 500 i.j./kg tjelesne težine dnevno kao kontinuirana infuzija u rastvoru natrijum-hlorida ili dekstroze. Doze treba individualno prilagoditi na osnovu testa koagulacije.

##### Subkutana primjena

Inicijalna doza je 250 i.j./kg tjelesne težine. Dalje doziranje je na svakih 12 sati uz individualno korigovanje doze na osnovu testa koagulacije.

#### Podešavanje doze

Preporuka je da podešavanje doze treba vršiti tako da se vrijeme koagulacije trombina, ukupno vrijeme koagulacije ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme održava 1,5 do 2 puta većim u odnosu na kontrolu krvi, 4-6 sati nakon obustave prve injekcije ili početka infuzije i u sličnim vremenskim intervalima, do stabilizacije pacijenta.

#### Profilaksa:

Primjena je u vidu subkutane injekcije.

#### Pacijenti koji imaju elektivni hirurški zahvat

5 000 i.j. treba dati 2 sata prije operacije a zatim, poslije operacije, na svakih 8-12 sati tokom 10-14 dana ili dok je pacijent u bolnici.

#### Nakon infarkta miokarda

5 000 i.j. treba dati 2 puta dnevno tokom 10 dana ili dok je pacijent mobilan.

#### Ostali pacijenti

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

Ovi standardni profilaktički režimi ne zahtijevaju rutinsku kontrolu.

#### Terapija nestabilne angine pectoris i akutne periferne arterijske okluzije

##### Odrasli

Početna doza: 5 000 i.j intravenski

Doza održavanja: 1 000 - 2 000 i.j na sat putem intraveske infuzije ili  
5 000 - 10 000 i.j na 4 sata putem intravenske injekcije

#### Doziranje kod djece

##### Terapijske doze:

Inicijalno primijeniti standardne terapijske doze. Naredne doze i/ili dozne intervale individualno prilagoditi u skladu sa promjenom vremena koagulacije trombina, ukupnog vremena koagulacije i/ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Ovaj lijek ne smijete davati prijevremeno rođenim bebama, novorođenčadima ili bebama do mjesec dana starosti.

### **Doziranje kod starijih**

#### **Terapijske doze:**

Potrebno je primijeniti niže terapijske doze. Međutim, inicijalno treba primijeniti standardne terapijske doze i zatim naredne doze i/ili dozne intervale individualno prilagoditi u skladu sa promjenom vremena koagulacije trombina, ukupnog vremena koagulacije i/ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

#### **Profilaksa:**

Izmjena doza nije neophodna u profilaksi starijih.

#### **Terapijske doze:**

Standardna terapija se inicijalno daje kontinuiranom intravenskom infuzijom ili na svakih 12 sati subkutanom injekcijom. Ne preporučuje se naizmjenična intravenska injekcija. Naredne doze i/ili dozne intervale individualno korigovati u skladu sa promjenom vremena koagulacije trombina, ukupnog vremena koagulacije i/ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

#### **Profilaksa:**

Preporučuje se da se nivo heparina u plazmi održava ispod 0,4 i.j./ml kako je definisano po specifičnom anti-Xa testu. Predložena doza je 5000 i.j. na svakih 12 sati u ranoj trudnoći sa povećanjem do 10 000 i.j. na svakih 12 sati u posljednjem trimestru. Dozu smanjiti za vrijeme porođaja, dok je standardna profilaksa pogodna u puerperijumu.

### **Prevenција tromboze za vrijeme hemodijalize**

Primijeniti inicijalnu bolus injekciju nakon koje slijedi kontinuirana intravenska infuzija.

#### **Odrasli:**

Inicijalno: 1 000 - 5 000 i.j.

Terapija održavanja: 1 000 - 2 000 i.j./h, a koriguje se u cilju održavanja vremena koagulacije > 40 minuta.

#### **Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na heparin ili pomoćne supstance u sastavu lijeka. Heparin ne treba primjenjivati u vidu intramuskularne injekcije ili nakon velike traume
- Pacijenti koji redovno uzimaju veće količine alkohola, koji su preosjetljivi na lijek, koji imaju akutno krvarenje, hemofiliju ili druge poremećaje krvarenja, teško oboljenje jetre (uključujući varikozitete ezofagusa), purpuru, tešku hipertenziju, aktivnu tuberkulozu ili povećanu permeabilnost kapilara.
- Postojeća ili u istoriji bolesti prisutna heparinom izazvana trombocitopenija. Rijetka pojava nekroze kože kod pacijenata tokom primjene heparina predstavlja kontraindikaciju za dalju primjenu heparina bilo subkutanom bilo intravenskim putem zbog povećanog rizika od trombocitopenije. Zbog rizika od postoperativnog krvarenja heparin je kontraindikovan tokom operacija na centralnom nervnom sistemu, kičmenoj moždini i očima, kao i na drugim lokacijama koje su povezane sa povećanim rizikom od krvarenja, kod pacijenata koji su nedavno imali hiruršku intervenciju i kod pacijenata koji se podvrgavaju lumbalnoj punkciji i regionalnoj blok anesteziji.
- Odnos rizika i koristi pri primjeni heparina potrebno je pažljivo procijeniti kod pacijenata koji imaju sklonost ka krvarenju ili kod pacijenata sa oboljenjima koja predstavljaju aktuelno ili potencijalno mjesto krvarenja npr hijatus hernija, peptički ulkus, neoplazma, bakterijski endokarditis, retinopatija, hemoroidi koji krvare, suspektno intrakranijalno krvarenje, cerebralna tromboza i prijeteci pobačaj.
- Kod pacijenata koji koriste heparin više kao terapiju nego kao profilaksu, kontraindikovana je lokoregionalna anestezija u elektivnim operativnim zahvatima jer heparin može rijetko biti povezan sa nastankom epiduralnog ili spinalnog hematoma usljed čega može nastati produžena ili trajna paraliza. Ukoliko se planira takav zahvat, neophodno je obustaviti terapiju heparinom i odložiti intervenciju sve dok se aPTT ne vrati na normalne vrijednosti. Epiduralna anestezija u toku porođaja je kontraindikovana kod trudnica koje koriste heparin (vidjeti dio *Trudnoća i dojenje*).
- Menstruacija ne predstavlja kontraindikaciju za primjenu heparina
- Kontraindikovana je istovremena intravenska primjena diklofenaka sa heparinom (uključujući i niske doze heparina)



### **Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

**Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.**

Zbog povećanog rizika od nastanka antitijelom posredovane trombocitopenije indukovane heparinom, trebalo bi mjeriti broj trombocita kod pacijenata koji su na terapiji heparinom duže od 5 dana. Terapiju prekinuti odmah pacijentima kod kojih se razvije trombocitopenija.

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) ili heparinom izazvana trombocitopenija sa trombozom (HITT) može nastati i nekoliko nedjelja nakon prekida terapije. Pacijente, koji razviju trombocitopeniju ili trombozu nakon prekida terapije, treba procijeniti na HIT i HITT.

Kod pacijenata sa uznapredovalim oboljenjem bubrega ili jetre može biti neophodno snižavanje doze. Rizik od krvarenja veći je kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod starijih osoba (posebno žena).

Iako se preosjetljivost na heparin rijetko javlja, savjetuje se da se pacijentima koji u anamnezi navode alergijske reakcije da probna doza od 1 000 i.j. Neophodan je oprez kod pacijenata koji su preosjetljivi na niskomolekularne heparine.

Kod većine pacijenata primjena heparina u preporučenim niskim dozama ne dovodi do promjene u vremenu koagulacije. Ipak, pacijenti individualno reaguju na heparin, zbog čega je od velikog značaja da se kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama utvrdi efekat heparina na vrijeme koagulacije.

Kod pacijenata, koji su određeni za periduralnu ili spinalnu anesteziju, ili spinalnu punkciju, profilaktička upotreba heparina je veoma rijetko povezana sa nastankom epiduralnog ili spinalnog hematoma usljed čega može nastati produžena ili trajna paraliza. Rizik je veći sa upotrebom periduralnog ili spinalnog katetera u anesteziji, istovremenom upotrebom lijekova koji utiču na hemostazu kao što su nesteroidni antiinfalarni lijekovi (NSAIL), inhibitori trombocita ili antikoagulantni, kao i traumatičnom odnosno ponavljanom punkcijom.

Odluka o dužini intervala između posljednje primjene profilaktičke doze heparina i postavljanja ili skidanja periduralnog odnosno spinalnog katetera, mora uzeti u obzir karakteristike samog lijeka kao i profil pacijenta. Neophodno je da prođe najmanje 4 sata do primjene sljedeće doze. Ponovnu primjenu lijeka odložiti do završetka hirurške intervencije.

Ukoliko ljekar odluči da primijeni antikoagulantnu terapiju u periduralnoj ili spinalnoj anesteziji, neophodna je ekstremna budnost i često praćenje pacijenta kako bi se uočio bilo koji znak ili simptom neurološkog oštećenja, kao što je bol u leđima, senzorni ili motorni deficit kao i disfunkcija crijeva ili mokraćne bešike. Pacijente upozoriti da odmah obavijeste medicinsko osoblje ukoliko se javi neki od navedenih simptoma.

Heparin može inhibirati adrenalnu sekreciju aldosterona i tako dovesti do hiperkalijemije, posebno kod pacijenata sa diabetes mellitusom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom, postojećom metaboličkom acidozom, povećanom koncentracijom kalijuma u plazmi ili kod onih koji uzimaju lijekove koji štete kalijum. Izgleda da se rizik od hiperkalijemije povećava sa dužinom terapije, ali je obično reverzibilan. Kod ovih pacijenata trebalo bi prije početka terapije heparinom mjeriti nivo kalijuma u plazmi, a zatim ga redovno pratiti, posebno ako je terapija duža od 7 dana.

Lijekove koji utiču na funkciju trombocita ili koagulaciju ne bi trebalo davati istovremeno sa heparinom (vidjeti dio *Interakcija*).

#### **Rezistencija na heparin**

Značajne su varijacije u individualnom antikoagulantnom odgovoru na heparin.

Rezistencija na heparin se definiše kao neadekvatan odgovor na heparin pri primjeni standardnih doza za postizanje terapijskog odgovora i javlja se kod približno 5 do 30% pacijenata.

Predisponirajući faktori za razvoj rezistencije na heparin uključuju:

- Aktivnost antitrombina III manja od 60% od normalne (antitrombin III-zavisna heparinska rezistencija)

Smanjena aktivnost antitrombina III može biti nasljedna ili češće, stečena (sekundarna uglavnom usljed preoperativne primjene heparina, hroničnog oboljenja jetre, nefrotskog sindroma,

kardiopulmonalnog bajpasa, diseminovane intravaskularne koagulacije niskog stepena ili uzrokovana lijekom npr aprotinin, estrogen ili moguće nitroglicerina)

- Pacijenti sa normalnim ili povišenim vrijednostima antitrombina III (antitrombin III-nezavisna heparinska rezistencija)
  - Tromboembolijsko oboljenje
  - Povećan klirens heparina
- Povišen nivo proteina koji vezuju heparin, faktora VIII, von Willebrand-ovog faktora, fibrinogena, faktora trombocita 4 ili glikoproteina bogatog histidinom
  - Aktivna infekcija (sepsa ili endokarditis)
  - Preoperativna intra-aortna balon kontrapulsacija
  - Trombocitopenija
  - Trombocitoza
  - Starije životno doba
  - Koncentracija albumina u plazmi  $\leq 35$  g/dL
  - Relativna hipovolemija

Rezistencija na heparin se takođe često sreće kod aktuelno oboljelih pacijenata, kod pacijenata sa malignitetima, kao i tokom i trudnoće i nakon porođaja.

Lijekove koji utiču na funkciju trombocita i sistem koagulacije generalno ne treba primjenjivati zajedno sa heparinom (vidjeti odjeljak *Interakcija*)

Heparin rastvor za injekciju sadrži estre parahidroksibenzoata kao sistem konzervanasa, koji mogu izazvati alergijsku reakciju (vjerovatno odloženu), i u rijetkim slučajevima, bronhospazam.

#### **Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Analgetici: lijekove koji djeluju na agregaciju trombocita kao što su aspirin i ostali NSAIL treba primjenjivati sa oprezom.

Rizik od krvarenja povećan kod primjene:

- Ketorolaka
- Intravenske primjene diklofenaka (vidjeti odjeljak *Kontraindikacije*)

Izbjegavati istovremenu primjenu ketorolaka i intravensku primjenu diklofenaka sa heparinom, čak i u niskim dozama.

Antikoagulanti, inhibitori trombocita itd: rizik od krvarenja povećan je pri primjeni oralnih antikoagulanasa, epoprostenola, klopogrela, tiklopidina, streptokinaze, dipiridamola, rastvora dekstrana, abciksimaba, eptifibatida ili bilo kog drugog lijeka koji može uticati na koagulaciju

Cefalosporini: pojedini cefalosporini kao što su npr cefalor, cefiksime i ceftriakson mogu uticati na proces koagulacije i samim tim povećati rizik od krvarenja pri istovremenoj primjeni sa heparinom.

ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptori i aliskiren: pri istovremenoj primjeni može se javiti hiperkalijemija.

Nitrati: prijavljena je smanjena aktivnost heparina pri istovremenoj primjeni sa intravenskom infuzijom gliceril trinitrata

Probenecid: može pojačati antikoagulantni efekat heparina

Cigarete: nikotin može djelimično blokirati antikoagulantno dejstvo heparina. Kod pušača će možda biti potrebne veće doze heparina.

Interferencija sa dijagnostičkim testovima: pseudo-hipokalcemija (kod pacijenata na hemodijalizi), vještačko povećanje ukupnog tiroksina i trijodtironina, simulacija metaboličke acidoze i inhibicija hromogen lizat esej za endotoksin. Heparin može uticati na određivanje aminoglikozida putem imunoeseja.

#### **Trudnoća i dojenje**

Primjena heparina nije kontraindikovana u toku trudnoće. Heparin ne prolazi kroz placentu i ne izlučuje se u humano mlijeko. Odluka o primjeni heparina u trudnoći donosi se na osnovu procjene rizika i koristi u svakom pojedinačnom slučaju.

Pri produženoj primjeni heparina u toku trudnoće prijavljeni su slučajevi osteoporoze. Poseban oprez neophodan je u periodu pred porođaj. Zbog rizika od uteroplacentarne hemoragije, primjenu heparina treba obustaviti pred porođaj. Ako je predviđena epiduralna anestezija, potrebno je, kad god je moguće, obustaviti primjenu heparina.

Upotreba heparina kod žena sa pretećim spontanim pobačajem je kontraindikovana (vidjeti dio *Kontraindikacije*).

### **Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

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

### **Neželjena dejstva**

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva heparina su krvarenja, reverzibilno povećanje enzima jetre, reverzibilna trombocitopenija i razne kožne reakcije. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi generalizovanih alergijskih reakcija, nekroze kože i priapizma.

### ***Poremećaji na nivou krvni i limfnog sistema***

Krvarenje (vidjeti takođe odjeljak *Specijalna upozorenja* i *Predoziranje*)

Trombocitopenija se prijavljuje povremeno (vidjeti takođe odjeljak *Specijalna upozorenja*). Zapaženo je da se trombocitopenija češće javlja sa heparinom goveđeg porijekla nego sa heparinom svinjskog porijekla.

Definisana su dva tipa trombocitopenije. Tip I se javlja češće, blaži je (nivo trombocita obično  $>50 \times 10^9$ ) i prolazan, javlja se nakon 1 do 5 dana od primjene heparina. Tip II se rjeđe javlja ali je često povezan sa ozbiljnijim simptomima (nivo trombocita obično  $<50 \times 10^9$ ). Posredovan je djelovanjem imunog sistema i obično se javlja nakon nedjelju dana ili duže od početka primjene heparina (ranije kod pacijenata koji su prethodno već bili izloženi heparinu). Udružen je sa stvaranjem antitijela koji agregiraju trombocite i tromboembolijskim komplikacijama zbog tromba bogatih trombocitima (tzv sindrom bijelog tromba) koje mogu prethoditi pojavi trombocitopenije. Kao tromboembolijska komplikacija heparinom uzrokovane trombocitopenije može se javiti i plućna embolija. Kod pacijenata kod kojih se pojavi trombocitopenija neophodno je odmah prekinuti primjenu heparina.

Heparinom uzrokovana trombocitopenija (HIT) i heparinom uzrokovana trombocitopenija sa trombocitozom (HITT) mogu se javiti i nekoliko nedjelja nakon prestanka primjene heparina. Pacijente kod kojih se nakon prestanka primjene heparina pojave trombocitopenija ili tromboza treba ispitati u pravcu HIT odnosno HITT.

### ***Endokrinološki poremećaji***

Adrenalna insuficijencija nakon krvarenja u nadbubrežnu žljezdu rijetko je povezana sa primjenom heparina. Heparin može uzrokovati hipoadosteronizam koji može dovesti do povećanja nivoa kalijuma. Rijetko može doći i do klinički značajne hiperkalijemije, naročito kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega i dijabetes melitusom (vidjeti odjeljak *Specijalna upozorenja*)

### ***Hepatobilijarni poremećaji***

Povećanje transaminaza, se može javiti ali je obično reverzibilno nakon prekida terapije.

### ***Imunološki poremećaji***

Alergijske reakcije na heparin se rijetko javljaju. Uključuju pojavu urtikarije, konjunktivitisa, rinitisa, astme, cijanoze, tahipneje, osjećaj pritiska u grudima, groznica, jeza, angioneurotski edem i anafilaktički šok

U pojedinim slučajevima uzrok reakcije preosjetljivosti može biti pomoćna supstanca prije nego sam heparin.

### ***Poremećaji metabolizma i ishrane***

Primjena heparina je povezana sa oslobađanjem lipoproteinske lipaze u plazmu; posljedično, nakon prestanka primjene heparina može se javiti hiperlipidemija.

### ***Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva***

Postoje dokazi da pri dugotrajnoj terapiji heparinom (tokom više mjeseci) može doći do pojave osteoporoze i frakture pršljenova i rebara. Značajna demineralizacija kostiju prijavljena je kod žena koje su tokom više od tri meseca primale  $10\,000$  i.j heparina dnevno.

### ***Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki***

Prijavljeni su slučajevi prijavizma.

### ***Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva***

Rijetko se može javiti lokalna iritacija i nekroza kože. Postoje dokazi da produžena primjena heparina (tokom više mjeseci) može uzrokovati alopeciju.

Česta je pojava eritematoznih nodula ili infiltriranih plakova, ponekad sličnih ekcemu, na mjestu primjene subkutanih injekcija, obično nakon 3 do 21 dana nakon početka primjene heparina.

pruritus

osip (različiti tipovi osipa kao što je eritematozni i makulopapulozni),

### ***Vaskularni poremećaji***

Hematomi: kod pacijenata koji su profilaktički primali heparin i bili podvrgnuti spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji ili lumbalnoj punkciji prijavljeni su veoma rijetki slučajevi epiduralnog i spinalnog hematoma.

### **Predoziranje**

Krvarenje je glavni znak predoziranja heparinom. Rizik se smanjuje redovnim laboratorijskim kontrolama. Kako se heparin brzo eliminiše, prekid terapije je dovoljan u slučajevima blažeg krvarenja. U slučajevima teškog krvarenja neophodno je odrediti vrijeme koagulacije i broj trombocita. Produženo vrijeme koagulacije ukazuje na pojačano antikoagulantno dejstvo koje je neophodno neutralisati sporom intravenskom injekcijom protamin sulfata. 1 mg protamin sulfata neutrališe oko 100 i.j. heparina.

Bolus doza protamin sulfata primjenjuje se sporo, u periodu od oko 10 minuta i ne smije biti veća od 50 mg. Ukoliko je od primjene heparina prošlo više od 15 minuta neophodne su niže doze protamina.