

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC)**  
**Heparin LEO**

1. **Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος**  
Heparin LEO

2. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά:**  
α) Heparin Sodium 5.000 IU/ml  
β) Heparin Sodium 1.000 IU/ml

3. **Φαρμακοτεχνική μορφή**  
Ενέσιμο διάλυμα

4. **Κλινικά στοιχεία**

4.1. **Ενδείξεις χορήγησης :**

**α. Με στόχο τη θεραπεία :**

1. Θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών (αναστολή επέκτασης της θρόμβωσης και μείωση της πιθανότητας πνευμονικής εμβολής)
2. Πνευμονική εμβολή
3. Οξεία περιφερική αρτηριακή απόφραξη
4. Μερικές περιπτώσεις διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (εάν υπάρχει θρόμβωση και ιδίως αν έχει αναπτυχθεί νεφρική δυσλειτουργία) με την πρόσθετη βασική προϋπόθεση ότι έχει ήδη επιτευχθεί αιμόσταση.
5. Ασταθής στηθάγχη, μη θρομβολυμένο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

**Β. Με στόχο την προφύλαξη**

1. Προφύλαξη προεγχειρητικής, από την πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής θρόμβωσης σε ασθενείς “υψηλού κινδύνου” που θα υποστούν γενικής φύσεως χειρουργικές επεμβάσεις. (Ως ασθενείς “υψηλού κινδύνου” θεωρούνται π.χ. οι παχύσαρκοι, οι πάσχοντες από κακοήθη νοσήματα, οι έχοντες ιστορικό εν των βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, οι ηλικίας >60 ετών, οι ασθενείς με εγκατεστημένη θρομβοφιλική διαταραχή, οι ασθενείς που υπόκεινται σε μείζονες ή περίπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις).
2. Σε χειρουργικές επεμβάσεις καρδιάς και αρτηριών, καθώς επίσης και σε ορισμένες περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων (θρομβωτικών, μη αιμορραγικών).
3. Συμπληρωματικώς στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (οπότε η χορήγηση της ηπαρίνης γίνεται ενδοφλεβίως μετά το πέρας της θρομβόλυσης για 3-4 ημέρες).
4. Σε κολπική μαρμαρυγή με εμβολικά επεισόδια.
5. Διατήρηση της βατότητας συσκευών έγχυσης που θα παραμείνουν άνω των 48 ωρών.
6. Εξωσωματική κυκλοφορία, αιμοκάθαρση, ενδοαρτική αντλία, συνεχής αρτηριοφλεβική αιμοδιήθηση.
7. Ασθενείς με τεχνητή βαλβίδα στην καρδιά, που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή βρίσκονται στο τελευταίο στάδιο της κυήσεως.

4.2. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**

(Α) Αντιμετώπιση με στόχο την θεραπεία (οι περιπτώσεις 4.1.α και 4.1.β 5,6,7):

**Νατριούχος ηπαρίνη**

Αρχική δόση φόρτισης: 5000 I.U. bolus ενδοφλεβίως. Ακολουθεί συνεχής ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος σε δόση 1000 I.U./h και αναπροσρμογή της δόσης ανά 6-8 ώρες, ανάλογα τον χρόνο aPTT (χρόνος μερικώς ενεργοποιημένης θρομβοπλαστικής) ο οποίος πρέπει να διατηρείται 2-2,5

φορές μεγαλύτερος του ανωτέρου φυσιολογικού.

Σε παιδιά & νεαρούς ενήλικες η αντιμετώπιση με στόχο τη θεραπεία γίνεται με Χορήγηση μικρότερης δόσης φόρτισης και μετά 15-25 I.U./kg/h με ενδοφλέβια έγχυση.

(B) Αντιμετώπιση με στόχο την προφύλαξη (οι περιπτώσεις 4.1.β 1,2,3,4):

Νατριούχος ηπαρίνη

Σύμφωνα με την περίπτωση (A) και διατήρηση του aPTT 1,5-2 φορές μεγαλύτερο του φυσιολογικού.

### **ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Τα σκευάσματα νατριούχου ηπαρίνης πρέπει να χορηγούνται μόνο ενδοφλεβίως: μια αρχική δόση bolus και ακολούθως ενδοφλέβια στάγδην έγχυση (με τη χρήση αντλίας εγχύσεως). Δεν ενδείκνυται πλέον η διαλείπουσα ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης.

#### Σημαντική παρατήρηση:

Η ηπαρίνη είναι πολύτιμο φάρμακο, αλλά για τη χρησιμοποίησή του απαιτούνται ειδικές γνώσεις, διότι συχνότατα αντιμετωπίζει απειλητικές για τη ζωή παθολογικές καταστάσεις, αλλά και μπορεί να επιφέρει στον οργανισμό σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χορήγησή της πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο προσωπικό υπό την επίβλεψη γιατρού. Η ανάγκη συχνού εργαστηριακού έλεγχου και η πιθανότητα αντιμετώπισης επιπλοκών επιβάλλει τη χορήγησή της μόνο σε οργανωμένη υγειονομική μονάδα.

Τρόπος διάθεσης: Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση.

#### 4.3. **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο φάρμακο, ενεργός αιμορραγία και αιμορραγικές παθήσεις, αιμορροφιλία, θρομβοπενία, ενδοκρανιακή αιμορραγία και γενικότερα μη ελεγχόμενες αιμορραγίες (εκτός των περιπτώσεων διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης), όταν δεν είναι δυνατός ο τακτικός προσδιορισμός του χρόνου πήξης και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Ενεργό έλκος πεπτικού, μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα (περικαρδίτιδα), ενεργός φυματίωση, βαριά υπέρταση, απειλούμενη έκτρωση, εγκεφαλικό και διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, (κύηση).

Δεν πρέπει επίσης να χορηγείται μετά από χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, οφθαλμό και νωτιαίο μυελό και σε αρρώστους στους οποίους γίνεται οσφυονωτιαία παρακέντηση. Βαριά ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, μεγάλη ηλικία. Τέλος η ηπαρίνη δεν πρέπει να χορηγείται ή πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή, σε ορισμένες ακόμη παθολογικές καταστάσεις.

### **(βλ. – ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ – ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ)**

#### 4.4. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η παρουσία ορισμένων παθολογικών καταστάσεων μπορεί, κατά περίπτωση να αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση ηπαρίνης. Ετσι σε τέτοιες καταστάσεις και σε απόλυτη ένδειξη ηπαρινοθεραπείας η χορήγησή της πρέπει να σταθμίζεται με ιδιαίτερη προσοχή και να λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα. Οι καταστάσεις αυτές, όπως προαναφέρθηκε και στο λήμμα **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** είναι:

- Διαταραχές πήκτικότητας του αίματος με τάση αιμορραγικών εκδηλώσεων, όπως: αιμορροφιλία, περιπτώσεις πορφύρας, ικτερικά σύνδρομα, θρομβοπενίες, διάχυτες μετεγχειρητικές αιμορραγίες.
- Οξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα, εγκεφαλικά ή διαχωριστικά αορτικά ανευρύσματα, σοβαρή αρτηριοσκλήρυνση ή μικροαγγειοπάθεια, βαριά υπέρταση, αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών.
- Ελκωτικές βλάβες, ιδιαίτερα του πεπτικού, όπως γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος ή φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου εν ενεργεία εκκολπωματίτιδα, παρουσία παροχετεύσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα ή νεοπλασμάτων με βάση για αιμορραγίες, βαριά ηπατική ανεπάρκεια.
- Κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση, νωτιαία αναισθησία, ορισμένες επεμβάσεις, όπως στον εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό, οφθαλμό,

- Σε υποψία ενδοκρανιακής αιμορραγίας.
- Σε διάφορες άλλες καταστάσεις, όπως επαπειλούμενη έκτρωση, στη διάρκεια της εμμήνου ρύσης, σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια, SHOCK.
- Επίσης σε αρρώστους με ιστορικό αλλεργικών εκδηλώσεων, στους οποίους συνιστάται ηπαρινοθεραπεία, πρέπει να αντιμετωπίζεται η δοκιμαστική χορήγηση 1.000 i.u. Σε πολυμεταγγιζόμενους αρρώστους ή σε αρρώστους που παίρνουν άλλα φάρμακα.
- Λόγω της βενζυλικής αλκοόλης, απαγορεύεται η χορήγηση ηπαρίνης στα νεογνά και σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών.

(βλ. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ)

Να μην χορηγείται ενδομυϊκώς (κίνδυνος αιματωμάτων, κλπ).  
Σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να προκληθούν και από χαμηλές δόσεις ηπαρίνης.  
Ασθενείς μεγαλύτεροι των 60 ετών μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στη δράση της ηπαρίνης.

#### **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ**

Η χορήγηση ηπαρίνης αλλοιώνει τις μετρήσεις προθρομβίνης, SGOT, SGPT χωρίς παράλληλη αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Δεδομένου ότι ο προσδιορισμός των αμινοτρανσφερασών έχει ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της πνευμονικής εμβολής και διαφόρων παθήσεων του ήπατος, η αύξηση αυτών των ενζύμων στη διάρκεια της θεραπείας με ηπαρίνη πρέπει να αξιολογείται με προσοχή.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε σύγχρονη χορήγηση ηπαρίνης με φάρμακα που καθ' οιονδήποτε τρόπο μπορούν να επηρεάσουν τον μηχανισμό της πήξης του αίματος, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης ενισχύεται με: τα αντιπηκτικά από του στόματος, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και παράγωγά του, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τη διπυριδαμόλη, την τικλοπιδίνη, τη δεξτράνη, την ιβουπροφαίνη, την ινδομεθακίνη, την υδροξυχλωροκίνη, το E.D.T.A., την γκουαϊακολική γλυκερίνη. Αντίθετα, το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της ηπαρίνης μπορεί να ανταγωνίζονται οι καρδιακοί γλυκοσίδες (δακτυλίτιδα), η νικοτίνη, ορισμένα αντιβιοτικά (πενικιλίνη, τετρακυκλίνες, κλπ.), οι φαινοθειαζίνες, η κινακρίνη, η βρωμιούχος εξαδιμεθρίνη.

Εξάλλου η ηπαρίνη ανταγωνίζεται τη δράση των κορτικοειδών, της ACTH και της ινσουλίνης, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της διαζεπάμης και θυροξίνης στο αίμα.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

Στην κύηση και ιδιαιτέρως κατά την διάρκεια του τελευταίου τριμήνου και μετά τον τοκετό να χορηγείται με μεγάλη προσοχή και μόνο αν κριθεί απαραίτητο, εξ αιτίας του κινδύνου αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ενδεχόμενες δυσάρεστες επιπτώσεις στο έμβρυο. Η ηπαρίνη πάντως δεν διέρχεται τον πλακούντα και δεν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Λόγω της βενζυλικής αλκοόλης, η ηπαρίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν αναφέρεται.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αιμορραγική διάθεση και αιμορραγικές εκδηλώσεις, ιδιαίτερα σε υπερδοσολογία, αποτελούν τη συνηθέστερη επιπλοκή της ηπαρινοθεραπείας. Αφορούν συνηθέστερα το πεπτικό και το ουροποιογεννητικό σύστημα και σπανιότερα τα επινεφρίδια (μερικές φορές μάλιστα με θανατηφόρο οξεία επινεφριδική ανεπάρκεια), τις ωοθήκες, τις μήνιγγες με ανάπτυξη επισκληριδίων

αιματωμάτων, καθώς και άλλα όργανα ή συστήματα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο έλεγχος της αιμορραγίας επιτυγχάνεται με τη διακοπή του φαρμάκου. Σε σοβαρές αιμορραγίες χορηγείται ως αντίδοτο θειική πρωταμίνη.

#### **(βλ. ΛΗΨΗ ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗΣ ΔΟΣΗΣ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ)**

Σπανιότερα αναφέρονται: αντιδράσεις υπερευαισθησίας με πυρετό, ρίγος, κνίδωση, άσθμα, ρινίτιδες, δακρύρροια, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειόσπασμος (συνήθως 6-10 ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπείας) και που είναι ανεξάρτητος της προέλευσης της ηπαρίνης (χοίρειας ή βόειας) και μπορεί να συνεπάγεται σοβαρές ισχαιμικές συνέπειες, μέχρι αναφυλακτικό shock. Επίσης σπάνια έχουν αναφερθεί: πόνος στον θώρακα, υπέρταση, αρθραλγίες, κεφαλαλγία, τοπικός ερεθισμός με δημιουργία αιματωμάτων ή και τοπικής νέκρωσης σε ενδομυϊκή χορήγηση αλλά και μετά από υποδόρια ένεση. Σε μακροχρόνια χορήγηση αναφέρονται οστεοπόρωση, αυτόματα κατάγματα, διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας, μεταβολικής οξέωσης, αναστολή της σύνθεσης της αλδοστερόνης, όψιμη παροδική αλωπεκία, πριαπισμός και υπερλιπιδαιμία (μετά τη διακοπή του φαρμάκου).

Έχουν ακόμη αναφερθεί περιπτώσεις θρομβοπενίας, οφειλόμενες σε συγκόλληση των αιμοπεταλίων, που οδήγησαν σε σοβαρά θρομβοεμβολικά επεισόδια (έμφραγμα μυοκαρδίου, αρτηριακές εμβολές των άκρων, πνευμονικές εμβολές, εγκεφαλικά επεισόδια, κλπ.)

Μπορεί να αναπτυχθεί αντίσταση στη δράση της ηπαρίνης σε ασθενείς με συγγενή έλλειψη αντιθρομβίνης III, σε πυρέσσοντες ασθενείς, σε παθήσεις με εκτεταμένες θρομβώσεις, ειδικά όταν συνοδεύονται από νεοπλασία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις πιθανόν να απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις ηπαρίνης.

Είναι αναγκαίο να παρακολουθείται ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Σε περίπτωση θρομβοπενίας (<100.000/mm<sup>3</sup>) να διενεργείται έλεγχος της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και σε διαπίστωση διαταραχής τους συνιστάται άμεση διακοπή χορήγησης της ηπαρίνης. Σε εμφάνιση σημείων επινεφριδικής ανεπάρκειας επιβάλλεται διακοπή χορήγησης του φαρμάκου και άμεση έναρξη θεραπείας, χωρίς προηγούμενο εργαστηριακό έλεγχο κορτιζόλης, κλπ. Σε εμφάνιση σημαντικής αιμορραγίας από το πεπτικό ή το ουροποιητικό να ελέγχεται το ενδεχόμενο υποκείμενης οργανικής βλάβης.

Αν είναι αναγκαίος ο προσδιορισμός του χρόνου προθρομβίνης, πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 5 ωρών από την ενδοφλέβια χορήγηση της ηπαρίνης για τη λήψη του δείγματος αίματος.

Σε συνεχή στάγδην έγχυση του φαρμάκου οι δοκιμασίες πηκτικότητας πρέπει να διενεργούνται κάθε 4 ώρες στην αρχή, ενώ σε εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, πριν από κάθε χορήγηση στην αρχή και στη συνέχεια μια φορά την ημέρα. Οι δοκιμασίες δεν είναι απαραίτητες σε χορήγηση μικρών δόσεων ηπαρίνης για την πρόληψη μετεγχειρητικών θρομβώσεων.

Σε σύγχρονη χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος, ο χρόνος προθρομβίνης να προσδιορίζεται πριν από την έναρξη χορήγησης της ηπαρίνης.

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Αν συμβεί αιμορραγία αρκεί συνήθως η διακοπή του φαρμάκου. Αν η κατάσταση επείγει (υπερδοσολογία) χορηγείται θειική πρωταμίνη, 1 mg της οποίας εξουδετερώνει περίπου 100 μονάδες ηπαρίνης, αν δοθεί μέσα σε 15 λεπτά από τη χορήγηση της ηπαρίνης.

Αν έχει μεσολαβήσει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, τότε οι δόσεις της θειικής πρωταμίνης που είναι αναγκαίες είναι μικρότερες. Π.Χ. μετά πάροδο μισής ώρας, η απαιτούμενη δόση είναι συνήθως η μισή. Μέγιστη εφάπαξ χορηγούμενη δόση: 50 mg. Η ένεση χορηγείται βραδέως ενδοφλεβίως (εντός 10 λεπτών). Γενικά να αποφεύγεται η χορήγηση περισσότερων των 100 mg θειικής πρωταμίνης σε σύντομο χρονικό διάστημα, γιατί μπορεί να έχει αντιπηκτικό αποτέλεσμα.

5. **Φαρμακολογικές ιδιότητες**
- 5.1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**  
Κωδικός ATC: B01AB01  
Η ηπαρίνη είναι αντιπηκτικό, έμμεσος αναστολέας της ελεύθερης (κυκλοφορούμενης) στο πλάσμα θρομβίνης και δρα τόσο IN VIVO όσο και IN VITRO.
- 5.2. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**  
Είναι αντιπηκτικό με άμεση δράση.  
Η διάρκεια δράσης είναι μικρή όταν χορηγείται ενδοφλεβίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται επομένως από 30 min-6 ώρες, ανάλογα με την οδό χορήγησης και τη δόση.  
Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια παρατείνουν το χρόνο ημίσειας ζωής. Αντίθετα, πνευμονική εμβολή, λοίμωξη ή κακοήθεια τον ελαττώνουν. Επίσης η κάθαρση της ηπαρίνης από το πλάσμα είναι ταχύτερη σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Η ηπαρίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς τόσο σε μορφή μεταβολιτών όσο και αυτούσια. Η ηπαρίνη δεν επηρεάζεται από την αιμοκάθαρση.
6. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**
- 6.1. **Κατάλογος των εκδόχων**  
Benzyl Alcohol 10 mg, Methylparaben E 218, Propylparaben E 216, Sodium Citrate Dihydrate, Sodium Chloride, Water for injection
- 6.2. **Ασυμβατότητες**  
Η συγχορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων δεξτράνης 40 αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και επιβάλλει ελάττωση της δόσης ηπαρίνης.  
Σε στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης να αποφεύγεται η ανάμιξή της με άλλα φάρμακα, όπως πολυμυξίνη, ερυθρομυκίνη, γενταμυκίνη, διότι μπορεί να είναι ασύμβατη.
- 6.3. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**  
Φυλάσσετε σε θερμοκρασία < 25° C.
- 6.4. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**  
α) Κουτί των 10 γιάλινων φιαλιδίων X 5 ml  
β) Κουτί των 5 γιάλινων φιαλιδίων X 5 ml.
- 6.5. **Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**  
Δεν αναφέρονται.
- 6.6. **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας**  
LEO Pharmaceutical Products Hellas Ltd.  
Βασ. Γεωργίου 30 & Μικράς Ασίας – 15233 Χαλάνδρι Αττική  
ΤΗΛ. 2106834322
7. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
α) 4984/04/1-8-2005  
β) 20962/5.6.2000
8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**  
α) 1959  
β) 1982
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
25.4.2000