

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХЕПАРИНУМ WZF 5 000 IU/ml инжекционен разтвор
HEPARINUM WZF 5 000 IU/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инжекционния разтвор съдържа 5 000 IU хепарин натрий (*heparin sodium*).

Помощни вещества с известно действие: бензилов алкохол, натрий.

Всеки ml от инжекционния разтвор съдържа 9 mg бензилов алкохол и 5,33 mg натрий.

Всеки 5 ml от инжекционния разтвор съдържа 45 mg бензилов алкохол и 26,65 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Профилактика на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.
- Лечение на дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, нестабилна ангина пекторис, остра периферна артериална емболия.
- Профилактика на пристенна тромбоза след инфаркт на миокарда.
- Операции с екстракорпорално кръвообращение и при хемодиализа.
- Хепаринум WZF е показан при всякакви клинични обстоятелства, при които се изисква промивка на интравенозен катетър или канюла, за осигуряване на пропускливост преди прилагане на интравенозна инжекция.
- Диагностика и лечение на остра и хронична консумативна коагулопатия (напр. ДИК синдром — дисеминирана интраваскуларна коагулация).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Път на въвеждане

Лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно или на отделни болус дози, или след разреждане с 5%-ен разтвор на глюкоза или 0,9%-ен разтвор на натриев хлорид като продължителна венозна инфузия, или чрез подкожно инжектиране.

Обемът хепарин, инжектиран интравенозно, не трябва да надвишава 15 ml.

Тъй като действието на хепарин е краткотрайно, за предпочитане е да се прилага чрез интравенозна инфузия или подкожно, а не чрез периодични интравенозни инжекции.

Дозировка

Профилактика на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20011026
Разрешение №	06-10-2023
ВГ/МА/МР - 63 672	
Одобрение №	



Възрастни

2 часа предоперативно: 5 000 IU подкожно, последвано от: 5 000 IU подкожно на всеки 8-12 часа, за 7-10 дни или докато пациентът бъде изписан.

Пациенти, подложени на епидурална или спинална анестезия или спинална пункция

При пациенти, подложени на епидурална или спинална анестезия или спинална пункция, употребата на хепарин много рядко може да се асоциира с епидурален или спинален хематом, който да доведе до продължителна или постоянна парализа (вж.точка 4.4). При решение за времеви интервал между последното прилагане на профилактична доза хепарин и поставяне или отстраняване на епидурален или спинален катетър, трябва да се имат предвид характеристиките на продукта и профилът на пациента.

Между последната доза хепарин и пункция или манипулация с катетър и отстраняването му трябва да се предвиди интервал от минимум 4 часа. По-нататъшно приложение на ниска доза хепарин трябва да се отложи най-малко 1 час след блокадата.

Ако приложението на хепарин продължава повече от 5 дни е необходимо определяне броя на тромбоцитите, за да се изключи тромбоцитопения, предизвикана от хепарин. Ако хепарин се прилага в терапевтични дози е необходимо нормализиране на aPTT.

Не се изисква лабораторен мониторинг по време на профилактика с ниски дози хепарин. Ако се прецени, че е необходимо мониториране, то трябва да се използва изследване на анти-Ха-активността, тъй като активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) не се удължава значимо.

По време на бременност: 5 000 – 10 000 IU на всеки 12 часа, подкожно, адаптирано спрямо aPTT или анти-Ха.

Пациенти в старческа възраст

Може да се наложи редуциране на дозата и проследяване на APTT.

Деца

Няма препоръчано дозиране.

- **Лечение на дълбока тромбоза, белодробна емболия**

Възрастни

Начална доза: интравенозно 5 000 IU (1 ml от разтвора), при тежка белодробна емболия дозата може да се повиши до 10000 IU (2 ml от разтвора).

Поддържаща доза: 1 000 – 2 000 IU/час при постоянна интравенозна инфузия или 10 000 – 20 000 IU на 12 часа подкожно, или 5 000 - 10 000 IU еднократна интравенозна апликация, прилагаща се на всеки 4 часа.

Пациенти в старческа възраст

При по-възрастни пациенти може да се наложи намаляване на дозата.

Деца и възрастни с по-ниско телесно тегло

Да не се прилага при недоносени и новородени бебета.

Начална дозировка: интравенозно се прилагат 50 IU/kg телесно тегло.

Поддържаща доза: 15 - 25 IU/kg телесно тегло/час при продължителна интравенозна инфузия или 250 IU/kg 12 часа подкожно, или 100 IU/kg телесно тегло за еднократна интравенозна апликация, прилагаща се на всеки 4 часа.

Лечение на нестабилна ангина пекторис, остри периферни артериални емболии

Възрастни

Начална доза: 5 000 IU интравенозно;

Поддържаща доза: 1 000 до 2 000 IU/час като продължителна интравенозна инфузия или 5 000 IU до 10 000 IU еднократно вътревенозно приложение на всеки 4 часа.



Пациенти в старческа възраст

При по-възрастни пациенти може да се наложи намаляване на дозата.

Деца и възрастни с по-ниско телесно тегло

Да не се прилага при недоносени и новородени бебета.

Начална доза: 50 IU/kg телесно тегло втривенозно.

Поддържаща доза: 15 – 25 IU/kg телесно тегло/час като продължителна втривенозна инфузия или 100 IU/kg телесно тегло еднократно втривенозно всеки 4 часа.

Необходим е ежедневен лабораторен мониторинг (най-добре всеки ден по едно и също време, започвайки 4-6 часа след началото на лечението) по време на лечение с пълна доза, с адаптиране на дозата за поддържане на стойността на APTT 1,5-2,5 x средната стойност на нормалния обхват или контролната стойност.

Профилактика на пристенна тромбоза след инфаркт на миокарда

Възрастни

12 500 IU на 12 часа подкожно в продължение поне на 10 дни.

Пациенти в старческа възраст

При по-възрастни пациенти може да се наложи намаляване на дозата.

- ***Пациенти, подложени на екстракорпорално кръвообращение или хемодиализа***

Възрастни

Екстракорпорално кръвообращение

Начална доза - 300 IU /kg телесно тегло, последвана от продължително приложение, което има за цел да поддържа АСТ в граници от 400 до 500 секунди.

Хемодиализа

Начална доза - 1 000 – 5 000 IU.

Поддържаща доза - 1 000 – 2 000 IU/час за поддържане на време на съсирване над 40 минути.

За промиване на хирургически поставена канюла

Лекарственият продукт трябва да бъде разреден преди употреба – вижте точка 6.6.

Обикновено материалът, който се използва за промивка на втресъдова канюла или катетър е 200 IU (напр. 2 ml 100 IU/ml разтвор) всеки 4 часа или колкото се изисква.

Резистентност към хепарин

Пациенти с променен отговор към хепарин или резистентност към хепарин може да изискват непропорционално високи дози за постигане на желаното действие. Вижте също точка 4.4. „Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба.“

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към хепарин или някое от помощните вещества, включително бензилов алкохол.

За интравенозно и подкожно приложение:

- Хепарин не трябва да се прилага при преждевременно родени или новородени бебета (съдържа бензилов алкохол).
- Хемофилия или други разстройства на кръвосъсирването, хеморагична диатеза, с изключение на дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК)



- Съществуваща или предишна тромбоцитопения. Рядката поява на кожна некроза у пациенти, получили хепарин е противопоказание за по-нататъшна употреба на лекарството както подкожно, така и по интравенозен път, поради риск от тромбоцитопения.
- Тежки чернодробни заболявания (включително варици на хранопровода)
- Пурпура
- Активна туберкулоза
- Тежка артериална хипертензия
- Повишена капилярна пропускливост
- Изявена в миналото тромбоцитопения
- Тежки травми
- Пациенти, консумиращи големи количества алкохол, които са чувствителни към лекарството или кървят активно.

Поради вероятността за поява на следоперативно кървене, приложението на хепарин е противопоказано при операции в офталмологията.

Тъй като съществува особен риск към постоперативно кървене, хепарин е противопоказан при операции на главния и гръбначния мозък, при процедури на места, където съществува риск от кървене, при пациенти, които скоро са претърпели хирургическа операция и при пациенти подложени на лумбална пункция или местна анестетична блокада.

Отношението риск/полза от използването на хепарин трябва да бъде внимателно преценено при пациенти, с тенденция към кървене или такива със съществуващи или потенциални места за кървене, като например отворена херния, пептична язва, неоплазма, бактериален ендокардит, ретинопатия, кървящи хемороиди, подозирана вътречерепна хеморагия, церебрална тромбоза или заплашващ аборт.

Менструацията не е противопоказание за приложението на хепарин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарственият продукт трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност, както и при свръхчувствителност към нискомолекулни хепарини. Препоръчват се по-ниски дози хепарин, когато се прилага на пациенти с тежка бъбречна и/или чернодробна недостатъчност.

Рискът от кървене се повишава при тежко бъбречно нарушение и при пациенти в старческа възраст (особено жени над 60-годишна възраст).

Въпреки, че свръхчувствителността към хепарин е рядка, препоръчително е да се направи проба с 1000 IU при пациенти с анамнеза за алергия. Трябва да се подхожда с внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към хепарини с ниско молекулно тегло.

При повечето пациенти препоръчваният нискодозов режим не предизвиква промяна във времето на кръвосъсирване. Все пак пациентите показват индивидуален отговор към хепарин и затова е необходимо ефектът от лечението върху коагулацията да се проследява при пациенти, подложени на сериозна операция.

При пациенти на хепариново лечение над 5 дни е необходим редовен контрол на тромбоцитния брой. При развитие на тромбоцитопения, лечението с хепарин трябва да бъде прекратено незабавно.

Много рядко са описвани случаи на развитие на епидурален хематом или хематом на гръбначния мозък, водещи до преходна или дори трайна парализа, при пациенти, на които е приложена епидурална или спинална анестезия. Рискът от развитие на хематом е по-висок при повторни лумбални пункции и при приложение на лекарствени продукти, които повлияват хемостазата като: нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, които потискат тромбоцитната функция.



(ацетилсалицилова киселина, индометацин), антикоагуланти. В тези случаи е необходима внимателна преценка преди да се премине към приложение на хепарин. Ако приложението на хепарин е наложително, то той трябва да се приложи 4 часа преди оперативната интервенция. Това включва и процедури на окото и средното ухо.

Лекарят трябва да прецени нуждата от приложение на антикоагулант при пациенти, на които предстои епидурална или спинална анестезия. Лекарственият продукт трябва да се прилага с внимание. Необходим е стриктен контрол и проследяване на пациентите по време на лечението с хепарин. Възможно е развитието на следните симптоми: болка в гърба, сетивни и моторни нарушения, нарушения на моториката на дебелото черво, както и нарушения във функцията на пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат съветвани да информират незабавно медицинския персонал за развитието на някои от описаните нежелани лекарствени реакции.

Хепарин може да потисне надбъбречната секреция на алдостерон и да доведе до развитие на хиперкалиемия, особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, повишено плазмено ниво на калий или прием на калий-съхраняващи лекарствени продукти. Рискът от развитие на хиперкалиемия се повишава с продължителността на лечението, но обикновено тя е обратима. Необходимо е измерване на серумното ниво на калия при рискови пациенти преди започване на лечението с хепарин, както и при всички пациенти, лекувани с този лекарствен продукт (особено при продължителност на лечението над 7 дни).

Резистентност към хепарин

Има значителна вариабилност при индивидуалния антикоагулантен отговор към хепарин. Резистентността към хепарин, дефинирана като неадекватен отговор към хепарин при стандартна доза за постигане на лечебен резултат се наблюдава при приблизително 5 до 30% от пациентите.

Факторите, предразполагащи към развитието на хепаринова резистентност включват:

- активност на антитромбин III по-малка от 60% от нормалната (антитромбин III-зависима хепаринова резистентност). Намалената активност на антитромбин III може да бъде наследствена или, в повечето случаи, придобита (вторично, главно след предоперативна хепаринова терапия, хронично чернодробно заболяване, нефротичен синдром, кардиопулмонарен байпас, дисеминирана в ниска степен вътресъдова коагулация, предизвикана от лекарства, напр. аprotинин, естроген или възможно – нитроглицерин).
- пациенти с нормални или супранормални нива на антитромбин III (антитромбин III-независима хепаринова резистентност).
 - тромбоемболични нарушения
 - повишен клирънс на хепарин
- повишени нива на хепарин-свързващите протеини, фактор VIII, фактор на фон Хилдебранд, фибриноген, тромбоцитен фактор 4 или богат на хистидин гликопротеин
 - активна инфекция (сепсис или ендокардит)
 - преоперативна интрааортна балонна контрапулсация
 - тромбоцитопения
 - тромбоцитоза
 - напреднала възраст
 - концентрация на плазмения албумин $\leq 35\text{g/dl}$
 - относителна хиповолемия.

Резистентност към хепарин се отбелязва също често при пациенти с остро заболяване, злокачествено заболяване, по време на бременност и в следродилния период.

Предпазни мерки за употреба – в случай на промиване на хирургически поставена канюла

Трябва да бъде спазвана щателна асептична техника през цялото време на употреба. Броят на тромбоцитите проследяван при пациенти, получаващи хепаринови промивки в продължение на повече от 5 дни (или по-рано при пациенти с предварителна експозиция на



хепарин). При тези, които развиват тромбоцитопения или парадоксална тромбоза, хепарин трябва да се елиминира незабавно от всички промивки и входи.

Повтарящото се промиване с хепарин на катетър може да доведе до системен противосъсирващ ефект.

Това лекарство съдържа 9 mg бензилов алкохол във всеки 1 ml, които са еквивалентни на 45 mg/5 ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани реакции и смърт при новородени ("синдром на задушаване" - gasping syndrome). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност не е известно.

Този лекарствен продукт е противопоказан при новородени - вж. точка 4.3.

Поради повишен риск поради натрупване на бензилов алкохол при малки деца, продуктът не трябва да се дава на деца под 3 години за повече от седмица, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар.

Големи обеми трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане и при бременни и кърмачки, поради риск от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

Този лекарствен продукт съдържа 26,65 mg натрий на ампула 5 ml, които са еквивалентни на 1,33% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт може да се разрежда - вжте точка 6.6.

Съдържанието на натрий в разтворителя трябва да се има предвид, когато се пресмята общото съдържание на натрий в приготвения разтвор на продукта. За по-подробна информация относно натриевото съдържание в разтвора, използван за разреждане на продукта, отнесете се до кратката му характеристика.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствените продукти, които потискат тромбоцитната активност (ацетилсалицилова киселина, фенилбутазон, индометацин и други НСПВС, дипиридамол, декстран, епопростенол, клопидогрел, тиклопидин, някои цефалоспорици - цефамандол, цефоперазон, цефаклор, цефтриаксон) могат да повишат антикоагулантния ефект на хепарин и да повишат риска от хеморагични усложнения. При едновременна употреба с кеторолак има повишен риск от хеморагия (едновременната употреба да се избягва дори при ниски дози хепарин). При пациенти, които получават гореописаната комбинация от лекарствени продукти е необходимо дозата хепарин да бъде понижена. Едновременното приложение на антитромбин III също повишава антикоагулантния ефект на хепарин.

Едновременното приложение на хепарин с аprotинин може да удължи всички показатели на коагулационния статус.

Нитроглицерин може значително да намали силата на антикоагулантния ефект на хепарин. При едновременното приложение на двата лекарствени продукта (особено при интравенозно приложение на нитроглицерин) е необходим чест контрол на активираното парциално тромбoplastиново време (APTT) и при нужда покачване на дозата хепарин. Антикоагулантният ефект на хепарин отслабва от дигиталисови глюкозиди, тетрациклини, никотин, хинин и антихистаминни продукти.

Рискът от хиперкалиемия се повишава при едновременното приложение на хепарин с блокери на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Едновременното приложение на хепарин с тромболитични агенти (напр. стрептокиназа) повишава риска от хеморагични усложнения. В тези случаи е необходим контрол на активираното парциално тромбoplastиново време (APTT).



Пробенецид може да повиши антикоагулацията ефект на хепарин.

Никотин може частично да повлияе антикоагулацията ефект на хепарин. При непушачи може да са необходими повишени дози хепарин.

Взаимодействие с диагностични тестове може да се свърже с псевдо хипокалиемия (при пациенти на хемодиализа), изкуствено повишаване на общия тироксин и трийодтиронин, симулирана метаболитна ацидоза и инхибиране на хромогенния лизатен анализ за ендотоксин. Хепарин може да повлияе на определянето на имуноглобулини чрез имунологични тестове.

Когато хирургически поставено изделие се използва за повтарящо се взимане на кръвни проби за лабораторни анализи и има вероятност наличието на хепарин или физиологичен разтвор да взаимодействат или да променят резултатите от кръвните тестове, то *in situ* – разтворът на хепарин трябва да бъде изчистен от изделието чрез аспириране на количество разтвор, еквивалентно на предварително използваното, преди да бъде взета кръвната проба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно изследвания при животни за оценка на тератогенния потенциал на хепарин или на увреждащия ефект върху плода. Хепаринум WZF не преминава през плацентарната бариера. Хепаринум WZF по време на бременност може да се прилага само при наличие на строги показания, след прецизна оценка на риска и ползата за майката.

Лекарственият продукт трябва да се прилага с особено внимание в третия триместър от бременността и в перинаталния период, поради риск от кървене.

Съобщава се за намаляване на костната плътност при продължително лечение с хепарин по време на бременност.

През бременността и след раждане хеморагията може да представлява проблем.

Безопасността на Хепаринум WZF, използван за промиване на венозни канюли по време на бременност не е установена, но като се има предвид използваната доза, не се очаква да представлява опасност.

Кърмене

Хепаринум WZF не преминава в майчината кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хепаринум WZF не повлиява способността за шофиране и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общи

Най-честите, но в повечето случаи несериозни нежелани реакции са реакции в мястото на приложение.

Усложнения с кървене също могат да възникнат.

Предизвикана от хепарин тромбоцитопения тип II се наблюдава рядко ($< 1/1\,000$), но тази нежелана реакция може да стане сериозна. Тя се счита за реакция на свръхчувствителност, медирана от специфични антитела. За подробности вижте по-долу.

Съобщените нежелани реакции са представени в съответствие със системно-органната класификация и тяхната честота, както следва:

Много чести ($>1/10$)

Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($> 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($> 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)



Много редки (< 1/10000)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести

В зависимост от дозата, увеличена честота на кървене, особено кървене от кожата, лигавиците, рани, в стомашно-чревния тракт, пикочните пътища и половата система. Усложнения с кървене могат да засегнат и органи като мозъка и белите дробове.

Чести

В началото на лечение с хепарин лека предизвикана от хепарин тромбоцитопения, не медирана от антитела (брой на тромбоцитите 100 000 - 150 000 на микролитър), без тромбоза.

Нарушения на имунната система

Нечести

Системни алергични реакции, включващи гадене, главоболие, повишаване на температурата, болка в крайник, уртикария, повръщане, сърбеж, задух, бронхоспазм, понижаване на кръвното налягане, реакции на локална и системна свръхчувствителност, включващи ангиоедем.

Редки

Тежка предизвикана от хепарин, медирана от антитела тромбоцитопения (тип II тромбоцитопения), вижте подробности по-долу.

Много редки

Анафилактичен шок, особено при сенсibiliзирани пациенти, получавали преди хепарин Начало на тип II тромбоцитопения със забавяне до няколко седмици след края на приложение на хепарин.

Нарушения на ендокринната система

Редки

Хепарин може да причини хипоалдостеронизъм, водещ до хиперкалиемия и метаболитна ацидоза, особено при пациенти с увредена бъбречна функция и захарен диабет.

Съдови нарушения

Много редки

Вазоспазм.

Хепатобилиарни нарушения

Много чести

Повишени серумни концентрации на трансаминази (AST, ALT), гама глутамил транспептидаза, лактат дехидрогеназа и липаза, които обаче са обратими и без клинично значение.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести

Преходна алоpecia, кожни некрози.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Остеопороза може да се развие след продължително приложение (месеци), особено при високи дози и предразположени пациенти.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки

Приапизъм.

Общи нарушения и ефекти в мястото на приложение

Чести

Локални тъканни реакции в мястото на инжектиране като индурация, зачервяване, промяна на цвета и малки хематоми.

Много редки

Калциноза в мястото на инжектиране предимно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.



Информация за някои нежелани лекарствени реакции

Предизвикана от хепарин тромбоцитопения тип II

Тежка предизвикана от хепарин, медирана от антитела тромбоцитопения (тип II тромбоцитопения) се характеризира с брой на тромбоцитите значително под 100 000 на микролитър или бързо намаляване до по-малко от 50% от първоначалната стойност и придружена от артериални или венозни тромбози или емболизъм, консумативна коагулопатия, кожни некрози в мястото на инжектиране, точковидни кръвоизливи (петехии), и катраненочерни изпражнения (мелена). Противосъсирващият ефект на хепарина може да бъде отслабен.

При пациенти със съществуваща и преди свръхчувствителност към хепарин, намаляването на броя на тромбоцитите типично започва между 6 до 14 дни след започване на лечение с хепарин. При пациенти със съществуваща свръхчувствителност към хепарин, такова намаляване може да започне още след няколко часа.

Приложението на хепарин трябва да бъде прекратено незабавно при появата на тромбоцитопения тип II. Спешното лечение зависи от характера и тежестта на симптомите. Повторно излагане на пациента на парентерален хепарин е абсолютно противопоказано.

При използване на разтвора за промивка на вътрешни канюли е крайно неочаквано ниските нива на хепарин, достигащи кръвта да имат системен ефект. Все пак има редки съобщения за имуномедирана тромбоцитопения и тромбоза при пациенти, получаващи хепарин.

Реакции на свръхчувствителност към хепарин са редки. Те включват уртикария, конюнктивит, ринит, астма, цианоза, тахипнея, чувство за потиснатост, треска, тръпки, ангионевротичен едем и анафилактичен шок.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Потенциален риск от лечението с хепарин е кръвотечението, но то обикновено е следствие на предозиране и съответно рискът от развитието му се намалява значително при стриктен лабораторен контрол. Леки кръвотечения могат да бъдат лекувани само с прекратяване на приложението на лекарствения продукт. При по-тежко кървене е необходимо определяне на времето на съсирване и на тромбоцитния брой. Действието на хепарин може да бъде антагонизирано от интравенозно приложение на 1% разтвор на протаминов сулфат (1 mg протаминов сулфат неутрализира 115 IU хепарин). Протаминът също трябва да се прилага с особено внимание, с цел избягване на предозирането му, тъй като и самия протамин има антикоагулантни свойства. Единичната доза протамин не трябва да надвишава 50 mg. След интравенозното приложение на хепарин е възможно да се наблюдават рязко спадане на артериалното налягане, брадикардия, апнея, преходно зачервяване на лицето. Много бавното интравенозно приложение на протамин (не по-бързо от 5 до 15 min.), предпазва от развитие на гореописаните нежелани лекарствени реакции.

При животозастрашаващи ситуации, приложението на прясна кръв или трансфузия на прясно замразена плазма трябва да се има предвид.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства

АТС код: B 01 AB 01

Лекарственият продукт Хепаринум WZF съдържа нефракциониран хепарин, като хепарин натрий - кисел мукополизахарид (глюкозаминогликан), произведен от свински черва, който има антикоагулантни свойства. Хепарин потиска реакциите, водещи до съсирване на кръвта и формиране на фибринов тромб. Той е ефективен както *in vivo*, така и *in vitro*. В малки количества хепарин, свързан с антитромбин III, инактивира активната форма на плазмения фактор на кръвосъсирването X (Ха) и потиска превръщането на протромбин в тромбин. Хепарин може да удължи протромбиновото време. По-високи количества хепарин инактивират тромбина и предотвратяват превръщането на фибриноген във фибрин и стабилизацията на фибрин, чрез потискане на фибрин-стабилизиращите фактори. Хепарин няма фибринолитична активност, той не лизира вече формираните фибринови тромби. По време на приложението на хепарин не се наблюдава промяна на времето на кръвене. В границите на терапевтичните дози (използвани за лечение на тромбоемболични усложнения) хепарин удължава времената на съсирване (времето на съсирване, активираното парциално тромбoplastиново време).

5.2 Фармакокинетични свойства

Началото на антикоагулантния ефект след интравенозно приложение се наблюдава след 10 min. Ефектът от приложението на хепарин продължава от 2 до 4 часа. Хепарин се свързва с нископлътностните липопротеини, глобулините (включително алфа-глобулин) и фибриноген. Хепарин практически се разпределя само във вътресъдовия обем. Обемът на разпределение е 5,5% от телесното тегло (0,07 l/kg). Хепарин метаболзира главно в черния дроб. Бъбречният му клирънс е 0,5 – 0,6 ml/kg телесно тегло/min. Обемът на разпределение и бъбречният клирънс са по-високи при новородени, отколкото при възрастни. Хепарин не преминава плацентарната бариера и не се екскретира с майчината кърма.

След подкожно приложение на хепарин 5 000 IU, средната концентрация в плазмата се достига два часа след приложението и е 0,09 IU/ml. След 12 часа концентрацията е между 0,02 IU/ml и 0,08 IU/ml.

Малко вероятно е, използваният за прочистване на канюли Хепаринум WZF да предизвика кръвни нива на хепарин, имащи някакъв системен ефект.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма предклинични данни, които да са от значение за лекаря, които да не са описани в предишните раздели на тази характеристика.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Бензилов алкохол

Натриев хидроксид 10% (за корекция на pH)

Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

Пеницилин, тетрациклин, еритромицин, гентамицин, канамицин, колистин, новобиоцин, ванкомицин, хлордиазепоксид, хидроксизин, прохлорпромазин, хидрокортизон сукцинат, добутамин хидрохлорид и морфин, и техните деривати формират неразтворими комплекси с хепарин. Хепарин и ретеплаза са несъвместими за комбиниране в общ разтвор.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на лекарствения продукт в опаковката за продажба
3 години.

След първо отваряне, флаконите трябва да се съхраняват в хладилник (2°C – 8°C) не повече от 3 дни.

Срокът на годност след разреждане с 0,9% разтвор на NaCl или 5% разтвор на глюкоза е не повече от 24 часа, съхраняван при температура под 25°C.

Указания за разрежданията вижте в т. 6.6.

Преди прилагането на лекарствения продукт да се провери срокът на годност върху опаковката. Да не се прилага след изтичане срока на годност.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 стъклени флакона x 5 ml, затворени с гумена тапа, и алуминиева капачка, опаковани в картонена кутия с всички необходими означения и информационна листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно или на отделни болус дози или след разреждане с 5%-ен разтвор на глюкоза или 0,9%-ен разтвор на натриев хлорид на продължителна венозна инфузия.

Хепаринум WZF, използван за прочистване на поставени канюли, трябва се разрежда с 0,9%-ен разтвор на натриев хлорид.

Показано е, че лекарственият продукт Хепаринум WZF е химически и физически стабилен след разтваряне до 1 000 IU/ml и 100 IU/ml с 0,9% разтвор на NaCl или 5% разтвор на глюкоза и след разтваряне 5 000 пъти (за да се получи концентрация 1 IU/ml) с 0,9% разтвор на NaCl ако е съхраняван при температура под 25°C за не повече от 24 часа. Разреждането трябва да се провежда на място с контролирани и валидирани асептични условия.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20011026



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: № 334/1971 г.

Дата на последно подновяване: 27.03.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

