ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Одобрение №: 20000368
Разрешение № BG/MA/MP - 62315-6 / 26-04-2023
Одобрение № ...../.....

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хепарин Натрий B. Braun 25 000 IU/5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
Heparin Sodium B. Braun 25 000 IU/5 ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 5 000 IU хепарин натрий (heparin sodium) (от свинска чревна лигавица) съгласно стандарта на СЗО
1 флакон (5 ml) съдържа 25 000 IU хепарин натрий

Помощни вещества с известно действие:
1 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 12,5 mg бензилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен или почти безцветен воден разтвор.
pH 5,5-6,5
Осмоларитет: 270-330 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на остра венозна и артериална тромбоемболия (включително ранно лечение на миокарден инфаркт и нестабилна стенокардия);
- Профилактика на тромбоемболия;
- Превенция на кръвосъсирване при екстракорпорално кръвообращение (като например кардиопулмонален байпас, хемодиализа

4.2. Дозировка и начин на приложение

Определяйте дозата хепарин индивидуално за всеки пациент

Дозировката зависи от действителните стойности на параметрите на кръвосъсирването (вж. също точка 4.4), вида и хода на заболяването, отговора на пациента на провежданото лечение, вида и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, както и възрастта и телесното тегло (ТТ) на пациента. Трябва да се вземе предвид вариращата чувствителност към хепарин, както и променения модел на хепаринов толеранс по време на лечението (вж. също точка 4.4).

Препоръчителни дозировки

Лечение на остра венозна и артериална тромбоемболия (включително ранно лечение на миокарден инфаркт и нестабилна стенокардия)

Терапевтичното дозиране трябва да се коригира на основата на редовно мониториране на аПТТ, вижте точка 4.4.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Възрастни:

Болус	Поддържащо лечение
80 IU/kg ТТ интравенозно	18 IU/kg ТТ на час с интравенозна инфузия
5 000 IU интравенозно*	Не по-малко от 30 000 IU на ден*
5 000 IU интравенозно*	250 IU/kg ТТ два пъти дневно подкожно
333 IU/kg ТТ подкожно	250 IU/kg ТТ два пъти дневно подкожно

* Препоръки за дозиране, които не се основават на телесното тегло, предназначени за пациент със средно тегло 70 kg.

Лечение на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт *без ST елевация*:

Болус	Поддържащо лечение
60-70 IU/kg ТТ (максимална доза 5 000 IU) интравенозно	12-15 IU/kg ТТ на час (максимум 1 000 IU на час) интравенозна инфузия

Лечение на миокарден инфаркт със ST елевация във връзка с фибринолитични продукти:

Болус	Поддържащо лечение
60 IU/kg ТТ (максимум 4 000 IU) интравенозно	12 IU/kg ТТ на час (максимум 1 000 IU на час) интравенозна инфузия

Педиатрична популация
Интравенозно приложение:

За новородени вижте точка 4.3.

Новородени и кърмачета на възраст 1 месец-1 година:

Болус	Поддържащо лечение
75 IU/kg ТТ	25 IU/kg ТТ на час, коригирано според aPTT

Кърмачета, деца и юноши на възраст 1-18 години:

Болус	Поддържащо лечение
75 IU/kg ТТ	20 IU/kg ТТ на час, коригирано според aPTT

Подкожно приложение:
За новородени вижте точка 4.3.
Новородени, кърмачета, деца и юноши на възраст 1 месец-18 години:
250 IU/kg ТТ два пъти дневно, коригирано според aPTT.

Профилактика на тромбоемболия

Възрастни:
5 000 IU на всеки 8 или 12 часа подкожно, обикновено най-малко 5 дни или до изписването, ако е по-рано.
При пациенти, подложени на оперативно лечение първата доза трябва да се даде 2 часа преди операцията, след съобразяване с хирургичния риск от кървене и планираната анестетична техника, тромбопрофилактиката трябва да продължи 2-3 седмици след операцията.

Педиатрична популация:
За новородени вижте точка 4.3.
Новородени, кърмачета, деца и юноши на възраст 1 месец-18 години:
100 IU/kg ТТ (максимум 5 000 IU) два пъти дневно като подкожна инжекция, коригирано според aPTT.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Превенция на кръвосъсирване при екстракорпорално кръвообращение (като например кардиопулмонален байпас, хемодиализа)

Кардиопулмонален байпас:
300-400 IU/kg ТТ плюс допълнителни дози за постигане и поддържане на активирано време на съсирване >480 секунди.

Хемодиализа:
50 IU/kg ТТ в артериална система, поддържаща доза: 500-1 500 IU на час.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане
Може да се наложи намаляване на дозата при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Вижте също точка 4.4.

Пациенти в старческа възраст
Нуждите от доза хепарин може да са намалени в старческата възраст в зависимост от индивидуалното състояние (като например бъбречна функция). Вижте също точка 5.2.

Пушачи
В зависимост от количеството на никотин в организма, може да се наложи повишаване на дозата. Моля, прочетете и точка 4.5.

Пациенти със затлъстяване
От клиничните изпитвания може да се предполага, че за да се осигури достатъчна антикоагулация при болестно напълнели пациенти, може да са необходими повишени дози. Не могат да се направят обаче специални препоръки за дозиране.

Бременност
Лечение на тромбоемболия:
Два пъти дневно подкожни инжекции със или без начален интравенозен болус. Дозировката трябва да бъде коригирана според аРТТ, взета 6 часа след всяка инжекция. Вижте също точки 4.4, 4.6 и 4.8. Лечението трябва да продължи най-малко 6 седмици след раждането (за минимална обща продължителност на лечението три месеца).

Пациенти с хепаринова резистентност:
Вижте точка 4.4.

Начин на приложение

Подкожно или интравенозно приложение.

Лекарственият продукт се прилага чрез подкожна или интравенозна инжекция или чрез интравенозна инфузия след разреждане с подходящ носещ разтвор.
За инструкции относно разреждане на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3. Противопоказания

Лекарственият продукт не трябва да се използва при следните условия:

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Известна свръхчувствителност към продукти от свински произход;
- Активно кървене;
- Хепарин-индуцирана тромбоцитопения от тип II известна или от анамнезата на пациента, или суспектна на основата на клинични наблюдения;
- Заболявания и органни лезии, свързани с хеморагична диатеза, като:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- коагулопатии;
- тромбоцитопения;
- тежки заболявания на черния дроб и панкреаса.

- Заболявания, при които има подозрение за съдово увреждане, като например:
  - язви на стомашно-чревния тракт;
  - неконтролирана и тежка артериална хипертония с диастолично кръвно налягане по-високо от 110 mmHg;
  - вътречерепен кръвоизлив;
  - аневризма на мозъчна артерия;
  - ретинопатии, кървене в стъкловидното тяло;
  - хирургически очни процедури или травма;
  - активна туберкулоза;
  - инфекциозен ендокардит.
- Заплашващ аборт.

Тъй като това лекарство съдържа бензилов алкохол, неговата употреба е противопоказана при новородени, особено недоносени, родени преди термина.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прилагането на лекарствения продукт обикновено следва да се избягва при следните условия, освен ако очакваната полза несъмнено оправдава възможните рискове:

- Риск от кървене (като например суспектен злокачествен тумор, голяма операция, особено на централната нервна система, нефро- и уретеролитиаза);
- Хронична злоупотреба с алкохол.

Особено внимателно медицинско наблюдение се налага:

- ако хепарин ще се прилага за продължителни периоди по време на бременност (вж. също точки 4.6 и 4.8),
- при пациенти в старческа възраст, особено жени в старческа възраст,
- болни пациенти в критично състояние,
- при лечение с лекарствени продукти, засягащи функцията на тромбоцитите или системата на кръвосъсирване (вж. точка 4.5).

Следва да се внимава, когато лекарственият продукт се прилага на пациенти с хипертония.

Хепарин може да потиска надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия. Поради това серумните нива на калий трябва да се наблюдават при пациенти с риск от хиперкалиемия (като например поради захарен диабет, увредена бъбречна функция или лекарствени продукти, които повишават серумното ниво на калий). Вижте също точка 4.5.

Невроаксиална анестезия на пациенти, лекувани с хепарин, се свързва с по-висок риск от гръбначно кървене и развитие на гръбначен хематом, който може да причини продължителна и дори постоянна парализа. Вижте също точка 4.8.

Изисква се минимален интервал от 4 часа между последната доза хепарин и поставянето на епидурална/спинална игла или изтеглянето на катетъра. Ако хепарин се прилага в терапевтични дози, изисква се нормализиране на aPTT. Прилагането на хепарин може да започне отново 1 час след процедурата.

При лечение с хепарин, i.m. инжекции трябва да се избягват, поради риска от хематом.

Ако се развият тромбоемболични усложнения по време на лечение с хепарин, трябва да се прецени възможността за развитие на тип II индуцирана от хепарин тромбоцитопения и да се определи броят на тромбоцитите.

Пациентите на лечение с хепарин не трябва да се излагат на риск от травми.

След продължително приложение може да се развие остеопороза, особено при предразположени пациенти (т.е. по-възрастни хора - особено постменопаузни жени, бременни и кърмачки, и деца). Вижте също точки 4.6 и 4.8.

Хепарин може да доведе до усилване и удължаване на менорагия. В случай на необичайно силно или извън цикъла маточно кървене, трябва да се изключат всички органни заболявания, налагащи специално лечение, като се направи допълнителен гинекологичен преглед.

Терапевтичното дозиране на хепарин трябва да се наблюдава с местно калибриран аРТТ метод, при препоръчителен терапевтичен диапазон на аРТТ 1,5-2,5.

аРТТ трябва да се наблюдава най-малко един път дневно с повтаряне на изследванията на около 4 часа след всяка корекция на дозата.

Преди приложението на хепарин трябва да се определят частичното тромбопластиново време и тромбиновото време. Техните стойности трябва да бъдат в нормални граници.

За да се открие появата на тип II индуцирана от хепарин тромбоцитопения колкото е възможно по-рано, броят на тромбоцитите трябва да се определя преди започване на лечението и в дни 5, 7 и 9. При пациенти, получавали наскоро хепарин, броят на тромбоцитите трябва да се определя допълнително 12-24 часа след започване на лечението.

Хепарин може да повлияе върху протромбиновото време; това следва да се има пред вид, когато се определя дозировката на кумариновите производни.

Хепарин трябва да се използва внимателно при пациенти със свръхчувствителност към хепарин с ниско молекулно тегло.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане
Ако хепарин се прилага на пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, задължително е непрекъснато наблюдение, включително проверки на коагулационния статус. Това се отнася и за използването на хепарин за профилактика на тромбоемболия („ниско дозова“ терапия). При пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане съществува риск от натрупване на бензилов алкохол, водещо до токсичност на бензиловия алкохол (метаболитна ацидоза).

Бременност
Препоръчително е при необходимост от лечение с хепарин по време на бременност да се използва хепарин без консерванти, ако има такъв на разположение. Няма данни за нежелани резултати, свързани с експозицията на плода на консерванта бензилов алкохол при майки, на които е прилаган лекарствения продукт. Тъй като обаче бензиловият алкохол може да преминава през плацентата, за предпочитане е по време на бременност да не се прилага хепарин с бензилов алкохол.

Прилагането на терапевтични дози хепарин трябва да се спре най-малко 24 часа преди предизвикване на раждане или цезарово сечение.

Педиатрична популация
Бензиловият алкохол може да предизвика токсични реакции и анафилактични реакции при новородени и деца на възраст до 3 години. Вижте точки 4.6 и 4.8.
Тъй като съществува повишен риск от натрупване на бензилов алкохол при малки деца (на възраст под 3 години), този лекарствен продукт обикновено не трябва да се прилага повече от седмица.
Ако хепарин се прилага на новородени или деца, задължително е непрекъснато наблюдение, включително проверки на коагулационния статус. Това се отнася и за използването на хепарин за профилактика на тромбоемболия („ниско дозова“ терапия).

Хепаринова резистентност
При някои пациенти са необходими необичайно високи дози хепарин, за постигане на терапевтично ниво на aPPT (хепаринова резистентност). В някои случаи това може да се дължи на вариращa реактивност на aPPT аналитичния метод. Поради това приложението на повишени дози хепарин при пациенти с хепаринова резистентност може да се прави единствено въз основа на допълнителни измервания на анти-Ха нивото (целева граница 0,35-0,7 IU/ml).

Специални предупреждения/предпазни мерки относно помощните вещества
Този лекарствен продукт съдържа 12,5 mg бензилов алкохол на ml.
Вижте точки 4.3, 4.4 „Бременност“ и „Педиатрична популация“, 4.6 и 4.8.

Този лекарствен продукт съдържа до 25 mg натрий в един флакон, еквивалентни на 1,3% от препоръчваната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други лекарствени продукти
<u>Усилване на ефекта на хепарина</u>
Клинично значимо усилване на ефекта на хепарина, вероятно свързано с повишена склонност към кървене, може да се появи от:

- инхибитори на тромбоцитната агрегация като висока доза ацетилсалицилова киселина, тиклопидин, клопидогрел, дипиридамол, гликопротеин-IIb/IIIa рецепторни блокери;
- фибринолитици;
- други антикоагуланти (като например кумаринови производни, фондапаринукс, директни орални антикоагуланти (ДОАК), други хепарини или хепариноподобни вещества);
- някои нестероидни противовъзпалителни лекарства (като например кеторолак, интравенозен диклофенак);
- висока доза пеницилин;
- цитостатични лекарства, с изключение на доксорубицин;
- декстрани.

<u>Отслабване на ефекта на хепарина</u>
Ефектът на хепарина може да бъде отслабен от:

- доксорубицин;
- нитрати: Има съобщения за намалена активност на хепарин при едновременно приложение на интравенозна инфузия с глицерилов тринитрат.
- лекарства с основна реакция (напр. фенотиазин, трициклични психофармацевтични средства, антихистамини*):* двустранно отслабване на ефекта поради формиране на соли).

<u>Влияние на хепарин върху ефекта на други лекарствени вещества:</u>
Лекарства, които водят до повишаване на нивото на серумния калий (като например алискирен, АСЕ инхибитори) трябва да се прилагат заедно с хепарин само при внимателно проследяване. Вижте също точка 4.4.
Известно е, че хепаринът активира плазмената липопротеин липаза, което трябва да се има предвид при съпътстващо приложение на хепарин заедно с други лекарства с известно високо плазмено протеинно свързване и тесен терапевтичен спектър (напр. сърдечни гликозиди).

Злоупотреба с никотин:
Никотинът може да увеличи клирънса на хепарин и поради това частично да противодейства на антикоагулантния ефект на хепарин. Вижте също точка 4.2.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Неголемият обем данни за бременни жени не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на хепарина. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Инсулинът не преминава плацентарната бариера.

По време на бременност, усложненията на подлежащото заболяване и/или лечение не могат да бъдат изключени.

В допълнение, този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол, който може да преминава през плацентарната бариера. Поради потенциалното увреждане от бензилов алкохол на плода (вж. точки 4.3 и 4.4), ползата от хепарин за майката трябва да се прецени спрямо потенциалния риск за плода.

Продължителното приложение на хепарин може да увеличи риска от остеопороза при бременни жени (вж. също точка 4.4).

Склонността към кожни лезии е по-висока при бременни жени в сравнение с жени, които не са бременни (вж. точка 4.4 и 4.8).

За използването на хепарин при епидурална анестезия по време на раждане, вижте точка 4.4.

За заплашващ аборт (вижте също точка 4.3).

Кърмене
Хепарин/метаболитите не се излъчват в млякото при хора. Съдържащият се обаче в това лекарство бензилов алкохол има вероятност да се секретира в кърмата при хора и може да се абсорбира от кърмачето. Поради това следва да се внимава при прилагане на това лекарство на кърмачки. За предпочитане е използването на инжекция/инфузия с хепарин натрий без консервант, ако има такъв на разположение. Продължителното приложение на хепарин може да увеличи риска от остеопороза при кърмачките (вж. също точка 4.4).

Фертилитет
При пациенти с APLA синдром се препоръчва профилактика с хепарин преди раждане.
Липсва налична информация относно нежеланите ефекти на хепарин върху фертилитета. Обратно, според наличната литература хепарин обикновено се счита за по-скоро полезен, отколкото свързан с недостатъци лекарствен продукт.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини
Хепарин не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 . Нежелани лекарствени реакции
Най-честите нежелани лекарствени реакции са събития с кървене от някакъв орган или тъкан.

Освен това, може да се развият и местни реакции на мястото на приложение.

Индуцирана от хепарин тромбоцитопения от тип II се развива рядко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), но тази нежелана лекарствена реакция може да стане сериозна. Предполага се, че това е реакция на свръхчувствителност, медиирана от специфични антитела. За подробности, вижте по-долу.

Други нежелани лекарствени реакции може да включват местни или системни алергични реакции.

Изброяване на нежелани лекарствени реакции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нежеланите лекарствени реакции са изброен според тяхната честота, както следва:

Много чести	(≥ 1/10)
Чести	(≥ 1/100 до < 1/10)
Нечести	(≥ 1/1 000 до < 1/100)
Редки	(≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Много редки	(< 1/10 000)

С неизвестна честота: От наличните данни не може да бъде направена оценка

Всички реакции, които са само от пост-маркетинговия опит (спонтанни съобщения и литературни данни), са въз основа на популация пациенти, която е до голяма степен неизвестна. Поради това точните честоти не могат да бъдат предоставени и се определят като „с неизвестна честота".

Нарушения на кръвта и лимфната система
Чести:
Индуцирана от хепарин тромбоцитопения тип I
В началото на лечението с хепарин лека индуцирана от хепарин тромбоцитопения тип I (брой на тромбоцитите 100 000-150 000 на микролитър), без тромбоза. Тромбоцитопенията обикновено се развива в първите 5 дни от лечението, и вероятно се дължи на пряк ефект върху тромбоцитите.

С неизвестна честота:
Еозинофилия.

Нарушения на нервната система
С неизвестна честота:
Постоянна или временна парализа поради субарахноидален или епидурален хематом след невраксиална анестезия.
Токсични реакции в резултат от бензиловия алкохол.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Нечести:
Преходна алопеция след продължително приложение, кожни некрози

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
С неизвестна честота:
Остеопороза (след продължително приложение на хепарин) (вж. също точки 4.4 и 4.6).

Нарушения на ендокринната система
Редки:
Хипоалдостеронизъм, водещ до хиперкалиемия и метаболитна ацидоза, особено при пациенти с увредена бъбречна функция и захарен диабет. Вижте също точка 4.4.

Съдови нарушения
Много чести:
Кръвоизлив; вижте също точки 4.4 и 4.9.
В зависимост от дозата, има повишена честота от кървене от всеки орган или тъкан.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Чести:
Местни тъканни реакции на мястото на инжектиране, като уплътнение, зачервяване, обезцветяване и малки хематоми.

Нарушения на имунната система
Нечести:
Алергични реакции от всякакъв вид и тежест, с различни прояви (напр. уртикария, обрив, хипотония, бронхоспазъм, хипотония).

Редки:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Алергични реакции към бензилов алкохол.
- Тежка предизвикана от хепарин, медиирана от антитела тромбоцитопения (индуцирана от хепарин тромбоцитопения тип II, подробностите по-долу)

Много редки:
- Анафилактичен шок, особено при сенсибилизирани пациенти, получавали предходно хепарин.
- Начало на тромбоцитопения тип II със забавяне от до няколко седмици след края на приложението на хепарин.

С неизвестна честота:
- Реакция на свръхчувствителност тип IV (като например еритематозни папули и плаки, локализирани на мястото на инжектиране), които може да се появят след период от до няколко месеца.

Хепато-билиарни нарушения
Много чести:
Повишени чернодробни ензими (повишена серумна концентрация на трансаминази (AST, ALT), гама-глутамил транспептидаза, лактат дехидрогеназа и липаза, възможно в резултат на повишени свободни мастни киселини). Тези реакции обаче са обратими.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата
Много редки:
Приапизъм.

Информация за особени нежелани лекарствени реакции

Индуцирана от хепарин тромбоцитопения тип II
Тежката индуцирана от хепарин, антитяло медиирана тромбоцитопения (тромоцитопения тип II, HIT II), се характеризира с брой на тромбоцитите значително под 100 000 на микролитър или бързо понижение до под 50 процента от началната стойност и съпровождана с артериални или венозни тромбози или емболия, консумативна коагулопатия, кожни некрози на мястото на инжектиране. Антикоагулантният ефект на хепарин може да бъде намален.

При пациенти без предходна свръхчувствителност към хепарин, понижението на броя на тромбоцитите обикновено започва между 5 до 14 дни след започване на лечението с хепарин. При пациенти с налични антитела срещу хепарин, подобно намаление може да започне след няколко часа. Колкото по-голяма е травмата и с това освобождаването на PF4, толкова по-голяма е вероятността пациентите да развият HIT антитела и клинично проявена HIT.

С появата на тромбоцитопения тип II, прилагането на хепарин трябва да бъде незабавно преустановено. Лечението по спешност зависи от естеството и тежестта на симптомите. Повторната експозиция на пациента на парентерален хепарин е абсолютно противопоказана.

Пациенти на екстракорпорално кръвообращение.
По принцип могат да се развият същите нежелани лекарствени реакции, които се развиват и при останалите пациенти. Пациентите на хемодиализа може да бъдат с повишен риск от развитие на анафилактични или анафилактоидни реакции.

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, България
тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Кървене, в повечето случаи от кожата, лигавиците, раните, в стомашно-чревния тракт, пикочните пътища и гениталния тракт. Усложненията от кървенето биха могли да засегнат и органи, като например мозъка или белите дробове. Спадане на кръвното налягане, понижение на хематокрита или други симптоми може да бъдат показателни за неизявено кървене.

Лечение
Леко или умеренокървене, което не е животозастрашаващо
Хепаринът трябва да бъде спрян.

Тежко животозастрашаващо кървене
След изключване на други причини като дефицит на коагулационни фактори или консумативна коагулопатия, прилагане на протамин за премахване ефекта на хепарина.
Протамин трябва да се дава много внимателно и само при животозастрашаващ кръвоизлив, тъй като пълното неутрализиране на хепарин ще се свързва с повишен риск от тромбоза.
Трябва да се имат пред вид серумният полу-живот и път на приложение на хепарин.
Протамин се елиминира от кръвообращението по-бързо от хепарин. Ефикасността на неутрализацията трябва да се контролира с определянето на аРТТ.

Хепарин не се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:
анти-тромботични продукти, хепаринова група, АТС код B01A B01

Механизъм на действие, терапевтичен ефект
Хепарин е полидисперсен полизахарид с киселинна реакция. Поради негативното си натоварване той формира комплекси с определени протеини, с което променя техните биологични действия. В частност, антитромбин III (АТ) се активира от фактор от около 1 000 чрез формиране на комплекс с хепарина. Само приблизително една трета от приложената доза хепарин се свързва с антитромбин III (АТ), при което се получава комплекс, и тази фракция е отговорна за неговия антикоагулантен ефект. Останалите две трети имат минимална антикоагулантна активност (около 15%) при терапевтични концентрации, но когато концентрациите са по-високи от тези в терапевтичния диапазон, както високоафинитетният, така и нискоафинитетният хепарин катализират антитромботичния ефект на хепарин кофактор II (HC II).

Активираният антитромбин потиска различни серинови протеази, между които са коагулационните фактори XIIa, XIa, Xa, IXa,VIIa и IIa. Фактор VIIa е само частично чувствителен, IIa (тромбин) и Xa обратно, са високо чувствителни към действието на АТ-хепаринов комплекс. Ниски дози хепарин предимно ускоряват инактивирането на фактор Xa. Това обяснява ефикасността на ниска доза хепарин при профилактиката на тромбоемболията. Антикоагулантният ефект на хепарин зависи от концентрацията на антитромбин и на фибриноген. По-високите дози хепарин инактивират излишното количество формиран тромбин и така предотвратяват формирането на фибрин от фибриноген. Хепарин има ефект и върху тромбоцитната функция.

Определени вещества, съдържащи се в тромбоцитите (тромбоцитен фактор 4) неутрализират хепарин.

Известно е, че хепаринът активира плазмената липопротеин липаза (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ефект върху костното формиране: Независимо от своята антикоагулантна активност, хепарин доказано потиска формирането на остеобласти и активира остеокластите.

Педиатрична популация
Плазмените концентрации на антитромбин са физиологично ниски при раждане (приблизително 0,5 IU/ml) и не се повишават до стойностите при възрастни преди възраст 3 месеца. Освен необходимостта от повишени дози при деца, физиологично пониженият антитромбин през първите месеци на живота може да ограничава ефективността на UFH, както и всички болестни състояния, които допълнително понижават плазмените концентрации на AT (т.е. нефротичен синдром, чернодробна цироза, лечение с L-аспаргиназа за остра лимфобластна левкоза), и повишените плазмени концентрации на протеините на острата фаза, които свързват хепарин.
Капацитетът на плазма от новородени за генериране на тромбин е едновременно забавен и понижен в сравнение с този при възрастни, и е подобен на плазмата от възрастни, получаващи терапевтични количества хепарин. След ранното детство капацитетът на плазмата да генерира тромбин нараства, но остава приблизително 25% по-нисък от този при възрастни през периода на детството (вж. също точка 4.2).

5.2. Фармакокинетични свойства

Поради високата си относителна молекулярна маса и негативно заредена повърхност, хепарин не се абсорбира от тънките черва, но приемът през парентерални пътища (i.v. или s.c.) или инхалация е възможен.

Бионаличност
Когато се прилага с интравенозна инжекция, ефектът на хепарин се проявява незабавно след приложението.

След като бъде приложен подкожно, хепарин следва нелинейна кинетика, тъй като има комбинация от насищащи и ненасищащи механизми на клирънс. Този ефект намалява по този начин несвързаната фракция на хепарин и хепариновата антикоагулантна активност при ниски концентрации. Допълнително, свързването на хепарин с фактора на Von-Willebrand потиска тромбоцитната функция. Поради това бионаличността на подкожно прилагания хепарин остава непредсказуема. Бионаличността на анти-фактор Ха активността нараства с прилаганата доза и има тенденция с начална стойност 30% при ниска доза към 100% при високи дози. Поради това след подкожна инжекция началото на ефекта на хепарина се забавя приблизително 0,5-1 часа след приложение.

Ако е нужен незабавен антикоагулантен ефект, началната доза, приложена s.c., трябва да се съпровожда с i.v. болусна инжекция.

Разпределение
Хепарин се свързва стабилно с плазмените протеини (LDL, глобулини, особено AT и фибриноген). Поради това обемът на разпределение е като цяло ограничен от плазмения обем. Това важи и за възрастни на диализа; тук обемът на разпределение се отчита на прибл. 0,07 L/kg.

Биотрансформация и елиминиране
След парентерално приложение хепарин се елиминира от кръвта чрез комбинация от механизъм за бързо насищане от нулев порядък и много по-бавен механизъм от първи ред. Подлежащата на насищане фаза от клирънса на хепарин се отдава на свързване към ретикуло-ендотелната система (напр. рецептори на ендотелиални клетки, макрофаги), където се интернализира и деполимеризира с последващо разграждане в черния дроб чрез хепаринази и уринарна екскреция, основно под формата на деполимеризиран инактивиран хепарин.
Междуиндивидуалният полу-живот се определя на приблизително 1-2 часа. Той зависи от действително прилаганата доза, от чернодробната и бъбречната функция и съпровождащите заболявания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенност, репродуктивна токсичност и токсичност на развитието.

При проучванията на животни са били наблюдавани само ефекти, които вече са били описани при хора в точка 4.8, като остеопороза и кървене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Бензилов алкохол (антимикробен консервант),
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Хепарин формира соли с алкални лекарствени вещества (трициклични психотропни продукти, антихистамини или хинин), което води до взаимно отслабване на техните ефекти.

Хепарин е несъвместим с много инжекционни препарати, като например някои антибиотици, опиоидни аналгетици и антихистамини.

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти, с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3. Срок на годност

Неотворен

3 години

След първо отваряне на опаковката
Флаконът може да се съхранява до 14 дни след първото изтегляне, при положение, че разтворът се изтегли при стриктно асептични условия. Датата на първото отваряне трябва да се отбележи на етикета.

След разреждане според указанията
Разрежданията с разтворите, посочени в точка 6.6, са химически и физически стабилни на стайна температура 48 часа.

От микробиологична гледна точка разтвореният продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за времето и условията на съхранение.

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.
Да не се замразява.
За условия на съхранение на лекарствения продукт след разтваряне, вижте точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Стъклени флакони (тип II Ph. Eur.), запечатани с гумена капачка.

Съдържание:
5 ml

Опаковки:
10 x 5 ml

Не всички видове опаковки могат да се пуснат на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Да не се прилага, ако разтворът показва прояви на влошаване, т.е. мътен е, с преципитати или променен цвят, или ако опаковката е нарушена.

За интравенозна инфузия, това лекарство може да се разрежда със следните инфузионни разтвори:
- Натриев хлорид 9 mg/ml инфузионен разтвор
- Глюкоза 50 mg/ml или 100 mg/ml инфузионен разтвор
- Инфузионен разтвор на Рингер.

Разрежданията с тези разтворите са стабилни на стайна температура 48 часа.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Германия

Пощенски адрес
34209 Melsungen, Германия

Телефон: +49 5661 71 0
Факс: +49 5661 71 4567

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000368

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

Дата на първо разрешаване: 12.06.2000
Дата на последно подновяване: 11.04.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2023

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *