

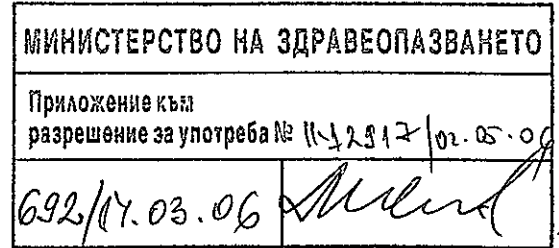
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Heparin-Natrium 25 000 I.E./5 ml
Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа
Активна съставка:
Heparin Sodium (mucosa) 5 000 I.U.



3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Разтвор инжекционен.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Профилактика на тромбоемболизма в хирургичната и нехирургичната медицина; Употреба като антикоагулант в лечението на острия венозен и артериален тромбоемболизъм; Предотвратяване на кръвосъсирването по време на прилагането на екстракорпорално кръвообращение (апарат сърце - бял дроб),

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата на Хепарин да се определя индивидуално за всеки пациент!

Дозата зависи от конкретните стойности на коагулационните параметри на кръвта, вида и протичането на заболяването, повлияването на пациента от терапията, вида и тежестта на страничните явления, както и от възрастта и теглото на пациента. Трябва да се вземат под внимание вариращата чувствителност към хепарин, както и промяната в толеранса към хепарин по време на терапията.

Трябва да се следват следните насоки за дозиране:

- **Профилактика на тромбоемболизма ("нискодозова" терапия)**
За профилактика на тромбоемболизъм се препоръчва подкожно инжектиране.
Предоперативна и постоперативна профилактика на тромбоемболизъм:
Предоперативно, 5 000 до 7 500 I.U. (отговарящи на 1 – 1,5 ml Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml) се инжектират подкожно 2 часа преди началото на операцията; постоперативно, 5 000 до 7 500 (отговарящи на 1 – 1,5 ml Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml) се инжектират подкожно на всеки 8 до 12 часа, докато пациентът може да бъде раздвижен, или докато антагонистите на витамин К станат достатъчно ефективни. За регулиране на дозата може да се наложи изследване на коагулационния статус.
Профилактика на тромбоемболизъм в нехирургичната медицина:
(напр. при пациенти оставени продължително на принудителен постелен режим, пациенти с повишен риск от тромбози или заболявания с риск от тромбози):
В общия случай трябва да се правят, 5 000 до 7 500 I.U. (отговарящи на 1 – 1,5 ml Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml) на 8 до 12 часа.
Дозата трябва да се адаптира според индивидуалния риск от тромбози и трябва да се определя чрез проверки на коагулационния статус на пациента.
За предотвратяване на повторна тромбоза (т.е. вторична профилактика на тромбоемболизма), след миокарден инфаркт:
Два или три пъти подкожно по 7 500 I.U., или двукратно по 10 000 – 12 500 I.U. (отговарящи на 2 – 2,5 ml Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml)
- **При лечение на венозен или артериален тромбоемболизъм**
При наличие на съсиреци в кръвоносните съдове се препоръчва интравенозно приложение. Първоначално се инжектират интравенозно 5 000 до 10 000 I.U. (отговарящи на 1 - 2 ml Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml), последвани от непрекъснатата инфузия с помощта на инфузионна помпа.



Възрастни:

Възрастните получават по 25 000 до 40 000 I.U. хепарин (отговарящи на 5 - 8 ml Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml) на 24 часа.

(приблизително 300 до 600 I.U. на kg телесно тегло/24 часа)

Деца:

Първоначално 50 I.U. /kg телесно тегло, подкожно 20 I.U. /kg телесно тегло/час.

Терапията се контролира чрез определяне на частично тромбoplastиново време (PTT), което трябва да бъде $1\frac{1}{2}$ до $2\frac{1}{2}$ пъти нормалната стойност и/или определяне на тромбиновото време, което трябва да бъде 2 до 3 пъти нормалната стойност.

Ако не е възможно да се осъществи непрекъснатата инфузия, като алтернатива, хепарин може да се инжектира интравенозно на интервали не превишаващи 4 - 6 часа, поради краткия серумен полуживот на хепарин, или подкожно, като дневната доза се разделя на три инжекции. Задължително е адекватно строго наблюдение с изследвания на коагулационния статус на пациента.

- *Антикоагулантна терапия по време на терапия, или хирургични процедури с прилагане на екстракорпорално кръвообращение*

Апарат сърце-бял дроб:

Дозата трябва да се определя индивидуално, в зависимост от модела на апарата сърце-бял дроб и продължителността на операцията.

Хемодиализа:

Дозата трябва да се определя индивидуално, в зависимост от коагулационния статус на пациента и модела на използвания апарат.

Начин на приложение

Преди прилагане на хепарин трябва да се определят частично тромбoplastиново време и тромбиново време. Стойностите трябва да бъдат в нормални граници.

Хепарин трябва да се прилага под формата на подкожна или интравенозна инжекция, или чрез интравенозна инфузия след разреждане с подходящ разтвор носител.

Подкожно инжектиране

След дезинфекция на кожата, инжектирайте дозата хепарин строго подкожно в хлабаво прихваната кожна гънка на корема или на екстензорната част на бедрото, вертикално по отношение надлъжната ос на тялото, с помощта на тънка игла. Преди инжектиране отстранете евентуалните капки инжекционен разтвор от външната част на иглата, тъй като хепарин вкаран по пункционния канал може да предизвика повърхностен хематом, или в редки случаи, реакции на свръхчувствителност (местни алергични реакции).

Продължителността на терапията се определя от лекуващия лекар.

4.3. Противопоказания

Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml не трябва да се прилага в следните случаи:

- Свръхчувствителност към хепарин и/или към помощните вещества;
- Данни за остри епизоди на тромбоцитопения (тип II) предизвикани от алергична реакция към хепарин;
- Заболявания свързани с повишена склонност към кръвене, като например:
 - хеморагична диатеза,
 - дефицит на коагулационни фактори с изключение на консумационна коагулопатия по време на хиперкоагулационната фаза,
 - тежки заболявания на черния дроб, бъбреците и панкреаса,
 - тежка тромбоцитопения;
- Заболявания при които има съмнения за съдова увреда, например:
 - язви по гастроинтестиналната система,
 - хипертония с диастолично кръвно налягане над 105 mm Hg,
 - мозъчен кръвоизлив,
 - травми или хирургични процедури на централната нервна система.



мозъчна артериална аневризма,
ретинопатия, кръвоизливи в стъкловидното тяло,
офтальмологични хирургични процедури,
подостър бактериален ендокардит

- Заплашващ аборт;
- Спинална или епидурална анестезия, лумбална пункция;

Тъй като Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml съдържа бензилов алкохол, прилагането му е противопоказано при новородени, особено при незрели преждевременно родени бебета.

Прилагането на Хепарин-Натрий 25 000 I.U./5 ml трябва да се избягва също и при следните случаи:

- Съмнения за злокачествен тумор с риск от кървене;
- Нефролитиаза и уретеролитиаза;
- Хронична злоупотреба с алкохол.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

4.4.1. Специални предупреждения

По време на лечение с хепарин, интрамускулните инжекции трябва да се избягват поради опасност от хематоми.

По време на лечение с хепарин не трябва да се извършват биопсии на органи и ангиографии.

Пациенти на хепаринотерапия (над 22 500 I.U./дневно) не трябва да се излагат на опасност от травми.

4.4.2. Специални предпазни мерки при употреба

По време на лечение с хепарин трябва да се провеждат редовни изследвания на частичното тромбoplastиново време и тромбиновото време.

- Трябва да се изследва броя на тромбоцитите
- преди началото на терапията с хепарин,
 - на първия ден от терапията,
 - на всеки трети или четвърти ден по време на първите три седмици от терапията, и
 - в края на терапията.

- Особено внимателно медицинско проследяване трябва да се провежда
- по време на бременност, особено ако трябва да се прилага хепарин в продължение на по-дълги периоди от време,
 - при пациенти в напреднала възраст, особено при жени в напреднала възраст,
 - по време на лечение с фибринолитици, перорални антикоагуланти, медикаменти инхибиращи тромбоцитната агрегация, като ацетилсалицилова киселина, ticlopidin, clopidogrel и/или блокери на рецепторите на гликопротеин П₂/П₃а.
 - при пациенти, получаващи лекарства, повишаващи нивото на серумния калий. Като цяло нивото на серумния калий трябва да бъде мониторирано при пациенти с риск от хиперкалиемия (напр. при захарен диабет, нарушена бъбречна функция или лекарства, повишаващи нивото на серумния калий).

Ако хепарин се прилага при бебета, деца и пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност, задължително е строго проследяване включително контроли на коагулационния статус. Това е валидно и при прилагането на хепарин за профилактика на тромбоемболизъм (т.нар. „ниско-дозова” терапия).

Влияние на хепарин върху лабораторните изследвания:

Хепарин може да е причина за получаване на неточни резултати при различни лабораторни изследвания, като например скорост на утаяване на еритроцитите, еритроцитна резистентност и изследвания за свързване на комплементта.

Хепарин може да повлияе протромбиновото време; това трябва да се вземе предвид при определяне дозата на кумариновите антикоагуланти.



По време на терапия с хепарин функционалните изследвания на щитовидната жлеза могат да дадат неверни резултати, например фалшиво високи стойности на T_3 и T_4 .

4.5. Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие

Веществата влияещи върху плазмената кръвна коагулация и клетките участващи в кръвосъсирването могат да повишат склонността към кървене (напр. ацетилсалицилова киселина, кумаринови производни, ticlopidin, clopidogrel и/или блокери на рецепторите на гликопротеин IIb/IIIa, дипиридабол, декстрини, високи дози пеницилин, фибринолитични). При едновременно прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства (напр. фенилбутазон, индометацин, сулфинпиразон) трябва да се съобрази синергичния ефект върху хепарин.

Хепарин образува соли с алкални лекарствени средства като например трициклични психотропни препарати, антихистамини, или хинин, което води до взаимно отслабване на техните действия.

Нитроглицерин приложен под формата на интравенозна инфузия може да отслаби ефекта на хепарин. Ако хепарин се прилага по време на вливане на нитроглицерин е необходимо строго проследяване на частичното тромбoplastиново време и корекция на дозата хепарин. След рязко преустановяване приложението на нитроглицерин е възможно внезапно повишаване стойностите на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT).

Лекарствата, които водят до повишаване на серумните нива на калия, трябва да се прилагат заедно с хепарин само при внимателно наблюдение.

Хепарин може да измести други медикаменти от свързането им с протеините. Така например, действието на пропранолол ще се засили.

Освен това се съобщава за много взаимодействия на хепарин с други медикаменти, клиничното значение на които още не е точно оценено.

4.6. Бременност и кърмене

Хепарин не преминава плацентарната бариера и не се секретира в майчиното мляко. До сега не съществуват съобщения относно фетални малформации, които биха могли да бъдат причинени от прилагането на хепарин по време на бременност. Съобщава се обаче, за повишен риск от спонтанни аборти и мъртви раждания.

По време на бременност не могат да бъдат изключени усложнения, настъпили вследствие подлежащо заболяване, и/или лечение.

В акушерството не трябва да се извършва епидурална анестезия при бременни жени получаващи антикоагуланти.

Антикоагулантната терапия е противопоказана при състояния характеризирани се с повишена склонност към кървене, като например заплашващ аборт.

Прилагането на хепарин по време на бременност за лечение на остра дисеминирана вътресъдова коагулация и консумационна коагулопатия, придружаващи, например преждевременното отлепване на плацентата е спорен въпрос. В такива случаи се препоръчват синтетични антифибринолитични.

Също така, прилагането на хепарин в дългосрочен план върху бременни жени за предотвратяване на плацентарни фибринови преципитати предизвикващи вътрематочна фетална дистрофия също е спорен въпрос. При жени нуждаещи се от терапия с хепарин трябва да се обсъди въпроса за контрацепция.

Непрекъснатото прилагане на хепарин не бива да надвишава 3 месеца. По време на раждане дозата не трябва да надвишава 15 000 I.U. на ден.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и управление на машини

Няма отношение



4.8. Нежелани явления

Повишаването честотата на усложненията от кървене е дозозависимо, особено кървенето от кожата, лигавиците, раните, стомашно-чревния тракт, отделителната система и гениталиите.

Понякога в началото на прилагането на хепарин може да се яви лека преходна тромбоцитопения (I тип) с брой на тромбоцитите между 100 000/ μ l и 150 000/ μ l, което се причинява от преходно активиране на тромбоцитите. В общия случай по-нататъшни усложнения няма. Ето защо прилагането на хепарин може да продължи.

В редки случаи обаче, може да се яви тежка тромбоцитопения, която се предизвиква от алергична реакция към хепарин (тромбоцитопения II тип), която се проявява с брой на тромбоцитите подчертано под 100 000/ μ l, или бързо снижаване до под 50% от първоначалните стойности. При пациенти без предварително съществуваща свръхчувствителност към хепарин, снижаването в броя на тромбоцитите започва между 6 до 14 дни след започването на терапия с хепарин. При пациенти със съществуваща свръхчувствителност към хепарин, това снижаване може да започне още след няколко часа.

Този тип тромбоцитопения може да бъде придружен от артериални и венозни тромбози и/или тромбоемболизъм, консумационна коагулопатия, кожни некрози на мястото на инжектиране, точковидни кръвоизливи (петехии), и катранено черни изпражнения (мелена). Антикоагулантният ефект на хепарин може да бъде намален. При пациенти развиващи този тип реакции, лечението с хепарин трябва да се спре незабавно. Те никога повече не трябва да получават съдържащи хепарин медикаменти. Поради това нежелано влияние на хепарин върху тромбоцитите, въпреки че то възниква само понякога, броят на тромбоцитите трябва да се изследва често, и особено в началото на прилагането на хепарин.

Често се наблюдават повишения в серумните концентрации на трансминазите (GOT, GPT), гама глутамил транспептидазата, лактат дехидрогеназата, и липазата, които обаче са обратими и нямат клинично значение.

Свръхчувствителността към хепарин и анафилактичните реакции са редки. В отделни случаи се съобщава за анафилактичен шок. Свръхчувствителност трябва да се обсъжда особено при пациенти получавали преди това хепарин. Симптомите на алергичните реакции са гадене, главоболие, повишена температура, болки в крайниците, уртикария, повръщане, сърбеж, диспнея, бронхоспазъм и спадане на кръвното налягане.

След продължително прилагане (месеци наред), особено след високи дози и при предразположени пациенти, може да се развие остеопороза. Такива пациенти трябва да се проследяват също и когато са на профилактична терапия.

Рядко е възможно да се яви преходна алопеция, която обаче е обратима след спирането на хепарин. В повечето такива случаи растежът на косата започва след известно време.

Много рядко, хепарин може да предизвика хипералдостеронизъм, което води до хиперкалиемия и метаболитна ацидоза, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция и захарен диабет.

Съобщава се за изолирани случаи на приапизъм и вазоспазъм.

Понякога се наблюдават локални тъканни реакции на мястото на инжектиране, като втвърдяване, зачервяване, обезцветяване и малки хематоми.

Рядко, реакции на свръхчувствителност може да предизвика бензиловият алкохол.

4.9. Предозиране

4.9.1. Симптоми

Кръвоизливи, в повечето случаи от кожата, лигавиците, раните, хратосмилателната система, отделителната система и половата система (напр. епистаксис, хематурия, мелена, хематоми, точковидни кръвоизливи). Спадане на кръвното налягане, снижаване на хематокрита, или други симптоми могат да сочат скрито кървене.



4.9.2. Спешно лечение, антидоти

Слабото кървене може да бъде спряно просто чрез намаляване на дозата. В случаи на умерено, незастрашаващо живота кървене, лечението с хепарин трябва да се спре. Тежкото животозастрашаващо кървене очевидно поради хепарин (след изключване на други причини, като например дефицит на коагулационни фактори или консумационна коагулопатия) изисква интензивно медицинско лечение и прилагане на протамин.

Протамин трябва да се прилага изключително внимателно и само при животозастрашаващи кръвоизливи, понеже пълното неутрализиране на хепарин ще предизвика опасност от тромбози. Същевременно, в рамките на звеното за интензивна терапия, ако е необходимо, трябва да се следят и коригират жизнените параметри на пациента, т. е. Кръвопреливания, обемно заместване и корекция на хемодинамичните параметри, например чрез прилагане на катехоламини.

Протамин е белтък богат на аргинин, който най-често се използва под формата на хлорид или сулфат. Като правило, 1 mg протамин неутрализира 100 I.U. хепарин. Трябва да се вземат пред вид плазмения полуживот и пътя на приложение на хепарин; така например, 90 минути след интравенозно прилагане на хепарин, трябва да се направи само половината от изчисленото количество протамин, 3 часа след прилагане на хепарин трябва да се направи само 25 % от изчислената доза протамин. Предозирането на протамин може да активира фибринолизата, и така само по себе си да предизвика повишена склонност към кървене. Прекалено бързото интравенозно инжектиране на протамин може да предизвика спадане на кръвното налягане, брадикардия, диспнея и чувство на дискомфорт. Протамин се елиминира от кръвообращението по-бързо от хепарин. Ефективността от неутрализацията трябва да се контролира чрез изследвания на тромбиновото време и на частичното тромбoplastиново време.

Хепарин не е диализируем.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1. Фармокодинамични свойства**

Хепарин е антикоагулант.

Той е естер на мукополизахаридната полисарна киселина, състоящ се от глюкозамин-N-сарна киселина и естери на сярната киселина с глюкуроновата киселина, които са свързани помежду си с глюкозидни връзки. Поради силно отрицателния си товар, той образува комплекси с някои белтъци, като по този начин променя биологичната им активност. По-специално, антитромбин III (АТ III) се активира с коефициент около 700 образувайки комплекс с хепарин.

Активируваният АТ III инхибира различни протеази действащи върху серин, сред които коагулационни фактори XIIa, XIa, Xa, VIIa, и IIa. Фактор VIIa е само умерено чувствителен, за разлика от това IIa (тромбин), е силно чувствителен спрямо действието на АТ III-хепариновия комплекс. Дори ниски дози хепарин засилват инактивирането на фактори IIa (тромбин) и Xa. Това обяснява ефектът на ниски дози хепарин в профилактиката на тромбоемболизма. Антикоагулантният ефект на хепарин зависи от концентрациите на АТ III и фибриноген. Високите дози хепарин допълнително инактивират образувания в излишък тромбин и така предотвратяват преобразуването на фибриноген във фибрин. Хепарин повлиява също функцията на тромбоцитите.

5.2. Фармакокинетични свойства

Хепарин може да се прилага подкожно и интравенозно. Поради високата си относителна молекулна маса и отрицателния си повърхностен товар, хепарин не се абсорбира от червата, но е възможно да бъде инхалаторно поет. След интравенозно прилагане, действието на хепарин започва незабавно след апликацията, приля по-бързо интрамускулно инжектиране, началото на действие на хепарин се забавя 20 - 30 минути. Полуживотът сред отделните индивиди варира значително; средният полуживот се



определя на 90 - 120 минути. Той зависи от фактически приложената доза, чернодробната и бъбречна функции и от клиничното състояние на пациента.

Хепарин е здраво свързан с плазмените протеини (LDL, глобулините, особено АТ III, и фибриногена). Обемът на разпределение при възрастни се определя приблизително на 0,07 l/kg. След парентерално прилагане хепарин се елиминира от кръвта чрез абсорбция в ретикулоендотелната система, разграждане в черния дроб от хепаринази и екскреция в урината главно под формата на деполимеризиран инактивиран хепарин. Хепарин се екскретира както чрез гломерулна филтрация, така и чрез тубулна секреция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Изследванията върху острата токсичност при различни животински видове не показаха специални токсични ефекти значими за нормалната клинична употреба. След интрамускулно инжектиране се наблюдаваха некротизиращи хематоми.

Хронична/субхронична токсичност

При изследванията върху субхроничната и хронична токсичности, след интрамускулно и подкожно инжектиране се наблюдава появата на дозозависими вътрешни кръвоизливи и хематоми.

При 6-месечни токсикологични изследвания върху кучета се наблюдава остеопороза. При експерименти с животни се отбеляза забавяне в зарастването на рани, по-специално зарастването на костни фрактури и рекалцификацията.

Мутагенност, канцерогенност

Няма изследвания по отношение потенциална канцерогенност.

In-vitro и *in-vivo* изследванията за генотоксични ефекти на хепарин не показаха признаци на потенциална мутагенност.

Репродукционна токсичност

Хепарин не преминава плацентарната бариера. Експерименталните изследвания върху животни не показаха признаци за ембрио/фетотоксични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните съставки:

Benzyl alcohol (антимикробен консервант), sodium chloride, water for injections.

6.2. Несъвместимости

Хепарин не трябва да се смесва с други медикаменти в спринцовка или в инфузионен разтвор поради възможност за физикохимични несъвместимости.

6.3. Срок на годност

В неразпечатана опаковка продуктът има срок на годност 3 години. Той не трябва да се използва след срока на годност указан върху етикета.

6.4. Специални условия на съхранение

Продукт в неотворено състояние:

Няма специални условия на съхранение.

Продукт веднъж отворен:

Ако разтворът е изтеглен при асептични условия, флаконът може да се съхранява до 14 дни след първата употреба. Датата на първото изтегляне трябва да се отбележи върху етикета.



6.5. Вид и състав на опаковката

Продуктът се предлага в стъклени флакони запечатани с гумени запушалки.
Съдържание: 5 ml x 1, 5 ml x 10.

6.6. Указания за употреба / работа

Да се използва само, ако разтворът е бистър и опаковката или запушалката ѝ нямат видими признаци за повреда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА УДОСТОВЕРЕНИЕТО ЗА РЕГИСТРАЦИЯ

B. Braun Melsungen AG
P.O.Box 1120
D - 34209 Melsungen, Germany

8. НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИЯТА

20000368

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

12.06.2000

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНАТА) РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2006

