

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-16026/01-0307

1. Наименование на лекарствения продукт

Heparinum WZF
Хепаринум ВЗФ

711 / 13.02.07 *Менц*

2. Количествен и качествен състав на лекарственото вещество

1 ml от разтвора съдържа Heparin sodium (хепарин натрий) 5 000 IU.

За помощните вещества вж. т.6.1.

3. Лекарствена форма

Разтвор за интравенозно приложение

4. Клинични данни

4.1. Показания

- Лечение на дълбоки тромбофлебити, белодробна емболия, нестабилна ангина пекторис, остра периферна артериална емболия.
- Операции с екстракорпорално кръвообращение и при хемодиализа.
- Диагностика и лечение на остра и хронична консумативна коагулопатия (напр. ДИК синдром – дисеминирана интраваскуларна коагулация).

4.2. Дозировка и начин на приложение

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.

Дозировката и инфузионната скорост трябва да се определят индивидуално в зависимост от резултатите от коагулационните тестове – препоръчва се да се постигне удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (APPT) с 1.5 до 2.5 пъти от средните нормални за дадения пациент стойности, измерени преди началото на терапията.

Хепарин обикновено се използва в продължение на 7 - 10 дни.



- *Лечение на дълбоки тромбофлебити, белодробна емболия, нестабилна ангина пекторис, остри периферни артериални емболии*

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 5 000 – 10 000 IU еднократна интравенозна апликация, прилагаща се на всеки 4 часа.

По-възрастни пациенти

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 100 IU / kg телесно тегло за еднократна интравенозна апликация, прилагаща се на всеки 4-ри часа.

- *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 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.

4.3.Противопоказания

- Свръхчувствителност към хепарин или бензилов алкохол



- Лош контрол на кървене от пептична язва, неоплазмени образувания, хемороиди
- Интракраниални кръвоизливи, мозъчни тромбози, заплашващ аборт, бактериален ендокардит, ретинопатии
- Хемофилия, хеморагична диатеза, с изключение на дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК)
- Данни за наличие на тромбоцитопения, или анамнеза за прекарана тромбоцитопения
- Тежки чернодробни заболявания (включително варици на хранопровода)
- Пурпура
- Активна туберкулоза
- Тежка артериална хипертензия
- Повишена капилярна пропускливост
- Изявена в миналото тромбоцитопения
- Тежки травми.

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

Менструацията не е противопоказание за приложението на хепарин.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за 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.

Подобно на другите перорални антикоагуланти (дикумарол, аценокумарол), хепаринът също удължава протромбиновото време.

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 подтискат 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 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 някой от описаните нежелани лекарствени реакции.

Хепарин може да подтисне 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).

Рискът от кървене се повишава при сериозно увредена бъбречна функция, както и при продължително лечение с хепарин при жени над 60 годишна възраст.



Лекарственият продукт съдържа 9 mg бензилов алкохол в 1 ml разтвор, което може да предизвика токсични и алергични реакции при бебета и деца до три годишна възраст. Хепарин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти от гореспоменатата група, особено при известни реакции на свръхчувствителност в миналото.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

- Лекарствените продукти, които подтискат тромбоцитната активност (ацетилсалицилова киселина, декстран, фенилбутазон, индометацин, дипиридамол, някои цефалоспорици – цефамандол, цефоперазон) могат да повишат антикоагулантния ефект на хепарин и да повишат риска от хеморагични усложнения.
- При пациенти, които получават гореописаната комбинация от лекарствени продукти е необходимо дозата хепарин да бъде понижена. Едновременното приложение на анти тромбин 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 (АРТТ).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно изследвания при животни за оценка на тератогенния потенциал на хепарин или на увреждащия ефект върху плода. Хепаринум ВЗФ 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.

Кърмене

Хепаринум ВЗФ не преминава плацентарната бариера и не прониква в майчината кърма.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Хепаринум ВЗФ не повлиява способността за шофиране и работата с механични устройства.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Главните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на лечението с хепарин са кръвотечения, които се наблюдават при 1.5% до 20% от пациентите. Кръвотечения могат да се наблюдават при пациенти с органични промени, свързани със склонност към кървене, анамнестични данни за нарушения в хемостазата, при по-възрастни пациенти (особено при жени) и при едновременно приложение на лекарствени продукти, които подтискат активността на тромбоцитите.

По време на приложението на хепарин е възможно, макар и рядко да се наблюдават реакции на кожна и генерализирана свръхчувствителност. Реакциите на свръхчувствителност, които са докладвани (с манифестна изява са били: уртикария, конюктивит, треска, ринит, сълзене, сърбежи, чувство за парене на краката), са били наблюдавани главно при пациенти с предишна анамнеза за алергични реакции към нискомолекулни хепарини. Докладвани са единични случаи на развитие на анафилактичен шок.



В хода на лечението с хепарин е възможно да се развие тромбоцитопения, най-често между 6-ия и 12-ия ден от приложението му. Обикновено тромбоцитопенията е умерена и не води до развитие на клинични симптоми. Тромбоцитният брой обикновено достига нормалните си стойности след 48-72 час от прекратяване на приложението на лекарствения продукт. Тромбоцитопения може да се развие и при повторно приложение на хепарин. Също така са докладвани случаи на тежка тромбоцитопения, т. нар. "синдром на белия тромб", съпътствани от тежки тромбоемболични усложнения (напр. кожни некрози или гангрена на крайниците).

В хода на приложението на хепарин, между 5-ия и 27-ия ден, е възможно покачване на серумното ниво на калий. Хиперкалиемията е обратима и след прекратяване на приложението на лекарствения продукт се възстановяват нормалните серумни нива, особено при пациенти със захарен диабет и бъбречна недостатъчност.

Хепарин може да предизвика хипоалдостеронизъм, който също може да доведе до покачване на серумните нива на калия.

Продължителната употреба на хепарин, обикновено във високи дози, е свързана с развитие на остеопороза (тежка костна деминерализация е наблюдавана при жени, получавали над 10 000 IU дневно хепарин, в продължение на 6 месеца), транзиторна алопеция (по-честа след 4 до 12 седмично лечение).

Освен това има съобщения за безсимптомно и обикновено обратимо повишение активността на чернодробните ензими (аминотрансферази), както и повишена серумна концентрация на свободните мастни киселини.

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 протамин сулфат (1 mg протамин 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

АТС код: В 01 АВ 01

5.1. Фармакодинамични свойства

Лекарственият продукт Хепаринум ВЗФ съдържа нефракциониран хепарин, като хепарин натрий-кисел мукополизахарид (глюкоаминогликан), произведен от свински черва, който има антикоагулантни свойства. Хепарин подтиска 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 (Xa) и подтиска превръщането на протромбин в тромбин. Хепарин може да удължи протромбиновото време. По-високи количества хепарин инактивират тромбин и предотвратяват превръщането на фибриноген във фибрин и стабилизацията на фибрин, чрез подтискане 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-ри 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 метаболизира 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.

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.

5. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Sodium chloride	4.0 mg
Benzyl alcohol	9.0 mg
10% Na OH	q.s.
Water for injections	to 1.0 ml

6.2. Несъвместимости

Пеницилин, тетрациклин, еритромицин, гентамицин, канамицин, колистин, новобиоцин, ванкомицин, хлордiazепоксид, 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

4 години.

След изтегляне на първата доза, флаконите трябва да се съхраняват в хладилник не повече от 3 дни.

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 ° С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

10 стъклени флакона х 5 ml, затворени с гумена тапа, покрита с алуминий, опаковани в картонена кутия с всички необходими означения и информационна листовка за пациента.

6.6. Препоръки при употреба

Лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно- или на отделни болус дози или след разраждане с 5%- ен разтвор на глюкоза или 0.9%- ен разтвор на натриев хлорид на продължителна венозна инфузия.

6. Име и адрес на производителя и притежателя на регистрацията

Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.

22/24 Karolkowa Str.

01-207 Warsaw

Poland

7. Регистрационен N

20011026/ 18.10.2001

8. Дата на първо разрешение за употреба

№ 334/1971

№ II-4225/18.10.2001

9. Дата на актуализация на текста

Април, 2006

