

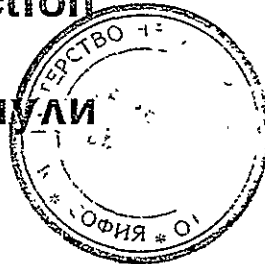
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Продължение №2 към Решение № 11539/15-04-1998	
556/25.02.1997г.	RGD: 49137/E

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

НА ПРОДУКТА

Heparin injection

Хепарин ампули



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

HEPARIN injection 25 000 IU/5 ml
ХЕПАРИН ампули 25 000 IU/5 мл

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Heparin Sodium Current USP 25 000 IU/5 ml
във всеки флакон от 5 мл

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ампула

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Хепарин натрий ампули е показан при:
 - антикоагулантна терапия за профилактика и лечение на венозна тромбоза и нейното разпространение;
 - профилактика и лечение на емболия (напр. белодробна емболия, предсърдно мъждене с емболизация, периферна артериална емболия);
 - ~~тромбоза~~ и лечение на остри и хронични консумативни коагулопатии (дисеминирана вътресъдова коагулация);
 - предотвратяване на съсирването при артериални и сърдечни операции;
 - като антикоагулант при кръвопреливане, екстракорпорално кръвообращение, диализни процедури и при вземане на кръвни проби за лабораторни цели.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Хепарин натрий ампули трябва да бъде прилаган интравенозно или дълбоко подкожно.

За терапевтични цели хепарин натрий по възможност трябва да се прилага чрез капкова инфузия в доза 15 IU/kg телесно тегло на час.



-При възрастни със средно телесно тегло тази доза може да възлиза на 1 000 IU/час. За постигане на бърз и подходящ антикоагулантен ефект преди инфузията трябва да бъде инжектиран наведнъж 1 мл (5 000 IU).

Антикоагулантният ефект на хепарина е оптимален, ако времето на кръвосъсирване е постоянно удължено до 2-3 пъти над нормалната стойност. При възможност за непрекъснат контрол върху активираното парциално тромбoplastиново време (аПТВ), удължаването му с 1- 1/2 до 2 пъти се приема за оптимална коагулация. За избягването на предозиране, непрекъснато трябва да бъдат наблюдавани клиничните симптоми, предполагащи потенциална хеморагична диатеза (крвоизливи от лигавиците, хематурия и др.).

Ако по някаква причина хепариновото лечение не може да бъде проведено чрез инфузия и е невъзможно да се инжектира хепарин калций подкожно, при възрастни трябва да бъде приложен хепарин натрий периодично в дозировка 4 пъти по 2мл (4 пъти по 10 000 IU). В тези случаи времето на кръвосъсирване трябва да бъде контролирано от 1/2 до 1 час преди следващото инжектиране, с цел определяне на следващата доза.

Ако времето на съсирване превишава 2 пъти нормалната стойност, дозата на хепарин натрий трябва да бъде намалена, в противен случай тя трябва да бъде увеличена. Дневната доза хепарин обаче никога не трябва да превишава 60 000 - 80 000 IU и тя не може да бъде прилагана за период, по-дълъг от 10 дни (с изключение на специални случаи).

Макар че хепарин натрий може да бъде прилаган също и за профилактика, хепарин калций ампули е по-подходящ за тази цел.

За профилактика на тромбоза трябва да бъде приложена дневна доза 2 пъти по 1 мл (2 пъти по 5 000 IU) хепарин натрий подкожно, в областта на корема.

Приложение в педиатрията: При деца се прилага начална доза от 50 IU/кг телесно тегло чрез интравенозна инфузия, последвана от 100 IU/кг телесно тегло на всеки 4 часа или 20 000 IU/m²/24 часа непрекъснато.



4.3. Противопоказания

Хепарин натрий не трябва да бъде прилаган при пациенти със:

- свръхчувствителност към хепарин (алергия);
- тежка хипертония (диастолно налягане по-високо от 120 mm Hg);
- язви, включително кръвоизливи от стомашно-чревния тракт;
- състояния, при които съществува повишена опасност от

кръвоизливи: напр. подостър бактериален ендокардит; тежка хипертония; по време и непосредствено след спинална пункция или спинална анестезия, или големи хирургични интервенции, особено върху мозъка, гръбначния мозък или очите; чернодробни заболявания с нарушена хемостаза; тежка бъбречна недостатъчност;

- състояния, свързани с повишен риск от кървене, като хемофилия, тромбоцитопения и съдова пурпура.

Наличието на бременност или менструация не е противопоказание.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Хепаринът не е предназначен за мускулно приложение.

Хепарин не трябва да бъде прилаган при пациенти с кървене.

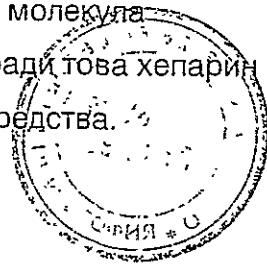
Необходимо е да се извършва редовен лабораторен контрол върху хемостазата (време на съсирване и аПТВ, респективно), както е описано в „Дозировка и начин на приложение“.

По тази причина терапия с високи дози хепарин трябва да се провежда само в болнични условия.

Профилактично лечение може да бъде провеждано и при амбулаторно болни.

Бременни жени и пациенти с измършавяване могат да бъдат третираны с хепарин само под непрекъснат контрол.

Вследствие на отрицателния заряд, хепариновата молекула образува „in vitro“ комплекс с много други молекули. Поради това хепарин не може да бъде смесван с никакви други лекарствени средства.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Тромбоцитни инхибитори:

Лекарствени средства като салицилати, нестероидни противовоспалителни средства, дипиридамол, декстран, хидроксихлороквин и др., които повлияват тромбоцитната агрегация (основна хемостатична защита при хепаризирани пациенти) могат да предизвикат кървене и трябва да бъдат прилагани с внимание при болни, третирани с хепарин натрий.

Дигиталисови препарати, тетрациклини, никотин или антихистамини могат частично да неутрализират антикоагулантното действие на хепарин натрий.

Когато се преминава на орални антикоагуланти, като варфарин или дикумарол, те могат да бъдат приложени след намаляване на хепариновата доза и под строг лабораторен контрол.

Взаимодействие с лабораторни тестове: Значителни увеличения на стойностите на аминотрансферазите (SGOT, SGPT) са наблюдавани при голям процент пациенти, третирани с хепарин.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Категория С. Хепарин натрий трябва да бъде прилаган при бременни жени само при сигурни показания. Усложненията при майката вследствие прилагане на хепарин по време на бременността включват кръвоизливи и остеопороза. Хепаринът не преминава през плацентарната бариера.

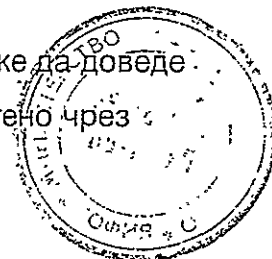
Кърмене: Хепаринът не се екскретира в млякото при човек.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на хепарина върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кръвоизливите са главното усложнение, до което може да доведе хепариновата терапия. Това обаче може да бъде предотвратено чрез



подробно изследване на пациента и редовен контрол върху времето на съсирване (респ. аПТВ). При лека хеморагия е достатъчно намаляването на дозата на хепарина или временно спиране на лечението. При по-тежък кръвоизлив трябва да бъде приложен и протамин (виж „Предозиране“).

Тромбоцитопения - Тромбоцитопения може да се развие в курса на продължителна терапия с високи дози хепарин, затова, ако лечението с хепарин продължава повече от 3-4 дни, се препоръчва също контрол върху броя на тромбоцитите. В случай на тромбоцитопения, след прекъсването на хепариновата терапия броят на тромбоцитите се нормализира постепенно.

„White Clot“ синдром - Съобщава се, че пациенти на хепаринова терапия могат да развият нова формация тромб, свързана с тромбоцитопенията и дължаща се на необратима агрегация на тромбоцитите, предизвикана от хепарина, т. нар. „White Clot“ синдром. Процесът може да доведе до тежки тромбоемболични усложнения, като кожна некроза, гангрена на крайниците, водеща до ампутация, инфаркт на миокарда, белодробна емболия, мозъчен инсулт и евентуална смърт. Следователно, лечението с хепарин трябва да бъде незабавно преустановено, ако пациентът развие нова тромбоза, свързана с тромбоцитопенията.

Резистентност към хепарин - Повишена резистентност към хепарин е наблюдавана често при фебрилитет, тромбоза, тромбофлебит, инфекции с тенденции към тромбоза, инфаркт на миокарда, злокачествени заболявания (рак) и пациенти в следоперативен период.

По време на продължителна терапия с хепарин рядко може да се развие преходна, *обратима алоpecia*.

След лечение с хепарин в продължение на няколко месеца може да се развие *остеопороза*.

Предизвиканата от хепарин *кожна некроза* е много рядка.



Съобщава се за по-висока честота на кървене при жени над 60-годишна възраст.

4.9. Предозиране

Симптоми: Кървенето е главен симптом на предозирането с хепарин. Кървотечение от носа, кръв в урината или катранено-оцветени фекалии могат да бъдат отбелязани като пръв симптом на кървенето. Лесна поява на кръвонасядания или образуване на петехии могат да предшества явното кървене.

Лечение: Лечението на хепариновото предозиране е свързано с неутрализиране на ефекта на хепарина. Когато клиничната картина (кървенето) изисква обратно повлияване на хепаринизацията, протамин сулфат (1% разтвор) в бавна инфузия неутрализира действието на хепарин натрий. Трябва да бъдат приложени не повече от 50 мг, много бавно, в продължение на 10 минути. Всеки 1 мг от протамин сулфат неутрализира приблизително 100 USP единици хепарин. Необходимото количество протамин сулфат намалява с времето, тъй като хепаринът се метаболизира. Въпреки че метаболизмът на хепарина е комплексен, с цел избор на дозата на протамина, може да се приеме, че времето на полуживот след интравенозно инжектиране е около 1/2 час.

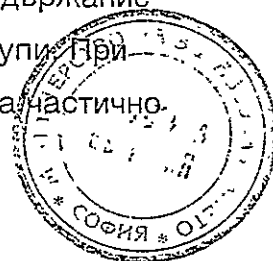
Приложението на протамин сулфат може да причини тежки хипотензивни и анафилактични реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: B01A B01

Хепаринът е хетерогенна група от късо-верижни анионни мукополизахариди, наречени гликозаминогликани, притежаващи антикоагулантни свойства. Хепаринът е силно кисел поради съдържание на ковалентно свързани сулфатни и карбоксилни киселинни групи. При хепарин натрий киселинните протони на сулфатните единици са частично заместени от натриеви йони.



Хепаринът инхибира реакциите, водещи до съсирване на кръвта и образуване на фибринови съсиреци, както „in vitro“, така и „in vivo“. Хепаринът действа върху различни звена при нормалната коагулационна система. Малки количества хепарин в комбинация с антитромбин III (кофактор на хепарина) могат да инхибират тромбозата чрез инактивиране на активирания фактор X и инхибиране на превръщането на протромбина в тромбин. При развитие на активна тромбоза, по-големи количества хепарин могат да инхибират по-нататъшното кръвосъсирване чрез инактивиране на тромбина и предотвратяване на превръщането на фибриногена във фибрин. Хепаринът също предотвратява образуването на стабилен фибринов съсирек чрез инхибиране активирания на фибрин-стабилизиращия фактор.

Хепаринът няма фибринолитична активност, затова той не разтваря съществуващите съсиреци.

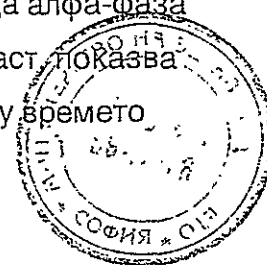
Времето на кръвене обикновено не се повлиява от хепарина. Времето на съсирване е удължено при високи терапевтични дози хепарин; в повечето случаи не се повлиява измеримо при ниски дози хепарин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Максимални плазмени концентрации на хепарин се достигат 2-4 ч. след подкожно приложение, макар че са налице значителни индивидуални вариации. Логаритмичните криви „време-плазмени концентрации“ на хепарина за широк обхват от дози са линейни, което предполага отсъствие на кинетика от нулев порядък.

Местата на биотрансформация са черния дроб и ретикуло-ендотелната система.

Двуфазната крива на елиминиране с бързо спадаща алфа-фаза ($t_{1/2}=10$ мин.) и по-бавна бета-фаза след 40-годишна възраст показва натрупване в органите. Отсъствието на зависимост между времето



на полуживот за антикоагулантния ефект и времето на полуживот за концентрациите може да отразява фактори, като свързване на хепарина с плазмените протеини.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра субкутанна токсичност: LD₅₀ на натриевия хепаринат след подкожно приложение на еднократна доза беше 276,070 и 656,982 IU/kg за женски пол и 178,738 IU/kg за мъжки пол мишки Lati:CFLP. Леталната доза при мишки е стократно по-висока, отколкото максималната доза при човек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Chlorocresol	Current BP	10 mg
Sodium Metabisulphite	Current BP	2 mg
Water for Injection	Current USP	ad 5 ml

6.2. Несъвместимости

Хепарин натрий инжекционен разтвор не трябва да се смесва с Adriamycin (doxorubicin) или Inapsine (droperidol), тъй като има съобщения, че тези лекарствени средства са несъвместими с хепарин и може да се образува преципитат.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на хладно място (при температура не по-висока от 15°C), на защитено от светлина място.

6.5. Данни за опаковката

Спецификация I 002/A/96

Название: безцветен инжекционен флакон с ръб

Материал: стъклена тръбичка (флакон)

Размер: 6R, определен по ISO 8362-1:1989 (E)

Качество: Химична устойчивост:
отговаря на хидролитичен клас I,
съгласно Ph.Eur., USP 23, DIN 52339
натоварване/налягане на опън:
съгласно спецификация Kesper < 300 nm/cm

Спецификация I 007/A/96

Название: инжекционна гумена запушалка за разтвори
Материал: bromo butyl гума, сива
Размер: Ø 20 мм, съгласно одобрена скица на продукта
Качество: отговаря на спецификации на Ph.Eur. и DIN 58367

Спецификация I 012/A/96

Название: комбинирана капачка FLIPP-OFF
Материал: сплав AlFeSi и бял полипропилен
Размер: Ø 20 мм, съгласно одобрена скица на продукта
Качество: отговаря на спецификации
DIN 59606
ISO 8362/3
ISO 8536/3

Големина на опаковката: единичен флакон в сгъната картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Лекарствените средства за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално за частици и промяна в цвета преди прилагането, когато разтворът и опаковката позволяват това. Леки изменения в цвета не променят ефективността на лекарственото средство.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Chemical Works of Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest X., Gyomroi ut 19-21



8. **НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИЯТА**
2917 (Унгария)
9. **ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО**
1952 / ежегодно официално продължаване
10. **ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**
Първа версия на SPC / 24 април 1996
11. **СТРАНИ, В КОИТО ЛЕК.СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО**
Армения, Азербайджан, Бангладеш, Беларус, България, Чили, Куба,
Естония, Грузия, Хонг Конг, Унгария, Иран, Ямайка, Казахстан,
Кения, Киргизия, Литва, Мексико, Молдова, Монголия, Нигерия,
Пакистан, Перу, Русия, Сирия, Таджикистан, Тунис, Украйна,
Уругвай, Узбекистан, Йемен
- В пререгистрация: България

