

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

200/1026

БГ/МА/Чб-51220

29-07-2020

### 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:ベンзил alcohol, натрий.

Всеки ml от инжекционния разтвор съдържа 9 mgベンзил alcohol и 5,33 mg натрий.

Всеки 5 ml от инжекционния разтвор съдържа 45 mgベンзил alcohol 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 ангинапекторис, 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 предпочтение е да се прилага чрез интравенозна инфузия или подкожно, а не чрез периодични интравенозни инжекции.

##### Дозировка

*Профилактика на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия*



### **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 аРТТ.

Не се изиска 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 (аРТТ) не се удължава значимо.

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

### **Пациенти в старческа възраст**

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

### **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 10 000 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, прилагаша 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, прилагаша 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 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 вътревенозно.

Поддържаща доза: 15 – 25 IU/kg телесно тегло/час като продължителна вътревенозна инфузия или 100 IU/kg телесно тегло еднократно вътревенозно 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 вътресъдова 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 и изключението на дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК)



- Съществуваща или предишна тромбоцитопения. Рядката појава 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 капиллярна пропускливоост
- Изявена в миналото тромбоцитопения
- Тежки травми
- Пациенти, консумиращи големи количества алкохол, които са чувствителни към лекарството или кървят активно.

Поради вероятността за појава на следоперативно кървене, приложението на хепарин е противопоказано при операции в офтамологията.

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, лептична 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 лумбални пункции и при приложение на лекарствени продукти, които повлияват хемоставата като: нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, които потискат тромбоконъктин.



(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 никочния 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, повищено 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. апротинин, естрогжен 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-свързвашите 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 отбележва 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 катетер**

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 входове.

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

Това лекарство съдържа 9 mgベンジルアルコールを毎回1 mlに含む、それが45 mg/5 ml相当である。ベンジルアルコールはアレルギー反応を引き起こす可能性がある。

静脈内投与によるベンジルアルコールの接觸は、呼吸困難（"gasping syndrome"）などの重篤な副作用を引き起こす可能性がある。最小投与量は不明である。

この薬は新生児に対する禁忌である（参考文献4.3）。

高齢者や乳幼児に対するリスクも考慮する必要がある。乳幼児への投与は、7歳未満の場合は原則として行わない。

高齢者や腎機能障害のある患者では、投与量を減らす必要がある。特に心臓病や肝臓病の患者では、薬物蓄積による有害作用のリスクが高まっている。

この薬は26.65 mgナトリウムを含有するアミпуーラー5 mlを含む。これは成人用の標準投与量である。

この薬は6.6 mlで希釈する。

ナトリウムの含有量を正確に把握するため、希釈液中のナトリウム濃度を測定する。

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

他の薬物と併用する際には、抗凝固作用が増強される可能性がある。アセチルサリци酸、フェニルbutazone、インドメタシン、NSAIDs、dipyridamole、デキストララン、eoprosteneol、クロピドグレル、チクロピジン、セファロスロピニン（cefamandole、cefoperazone、cefaklor、ceftriaxone）などがある。

また、ketorolacとの併用は、出血リスクを増加させる可能性がある。

抗凝固作用を強化する他の薬物（如アントリトロンIII）と一緒に使用する場合は、dose of heparinを下げる。

アントリトロンIIIと一緒に使用する場合は、凝固時間（APTT）を監視する。

硝酸甘油も抗凝固作用を有する。併用時は、凝固時間（APTT）を監視する。

抗凝固作用を有する他の薬物（如digoxin、glucosides、tetracycline、nicotin、quinine、antihistamines）と一緒に使用する場合は、dose of heparinを下げる。

血清カリウム濃度が上昇するリスクがある。



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

Пробенецид може да повиши антикоагулиращия ефект на хепарин.

Никотин може частично да повлияе антикоагулиращия 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 имуногликозиди чрез имунологични тестове.

Когато хирургически поставено изделие се използва за повтарящо се взимане на кръвни пробы за лабораторни анализи и има вероятност наличността на хепарин или физиологичен разтвор да взаимодействват 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 тримесец 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 адъденция по лекарствата е 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 системо-органская 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 to < 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 медирирана от антитела (брой на тромбоцитите 100 000 - 150 000 на микролитър), без тромбоза.

#### Нарушения на имуна система

##### *Нечести*

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

##### *Редки*

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

##### *Много редки*

Анафилактичен шок, особено при сенсибилизиирани 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*

Вазоспазъм.

#### 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 алопеция, 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 възпроизвоядителната 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, медирирана 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 независимо 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 неочеквано ниските нива на хепарин, достигащи кръвта да имат системен ефект. Все пак има редки съобщения за имуномедирирана тромбоцитопения и тромбоза при пациенти, получаващи хепарин.

Реакции на свръхчувствителност към хепарин са редки. Те включват уртикария, конъюнктивит, 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 изиска да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +35 928903417  
Уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

**4.9 Предозиране**

Потенциален риск от лечението с хепарин е кръвотечението, но то обикновено е следствие на предозиране и съответно рисъкът 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 съсиране 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  
ATC 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 (Xa) 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 формирани фибринови тромби. По време на приложението на хепарин не се наблюдава промяна на времето на кървене. В границите на терапевтичните дози (използвани за лечение на тромбоемболични усложнения) хепарин удължава времената на съсирване (времето на съсирване, активираното парциално тромбопластино 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 нископътностните 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. Бъбрецният му клирънс е 0,5 – 0,6 ml/kg телесно тегло/min. Обемът на разпределение и бъбрецният 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 ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ) 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  $25^{\circ}\text{C}$ .

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  $25^{\circ}\text{C}$ .

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10 стъклени флакона x 5 ml, затворени с гумена тапа, и алюминиева 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  $25^{\circ}\text{C}$  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**

Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.  
22/24 Karolkowa Str. 01-207 Warsaw  
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**

