

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хепарин Натрий 25000 IU/5 ml инжекционен разтвор
Heparin Natrium 25000 IU/5 ml solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
Характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20000368</u>
Разрешение № <u>11-12911</u> / <u>11.04.2011</u>
Одобрение № <u>2</u> / <u>30.03.2011</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа
Хепарин натрий (heparin sodium) 5 000 IU (в съответствие със стандарта на СЗО)
(получава се от свинска мукоза)

Помощни вещества:

Бензилов алкохол 10 mg/ml

За пълен списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Прозрачен, безцветен или леко жълтеникав воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Профилактика на тромбоемболизъм;
- Употреба като антикоагулант в лечението на острия венозен и артериален тромбоемболизъм (включително ранно лечение на миокарден инфаркт и нестабилна стенокардия);
- Предотвратяване на кръвосъсирването по време на прилагане на екстракорпорално кръвообращение (апарат сърце-бял дроб, хемодиализа).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата Хепарин да се определя индивидуално за всеки пациент.

Дозата зависи от конкретните стойности на коагулационните параметри на кръвта (вижте точка 4.4), вида и протичането на заболяването, повлияването на пациента от терапията, вида и тежестта на нежеланите реакции, както и от възрастта и теглото на пациента. Трябва да се вземат под внимание различната чувствителност към хепарин, както и промяната в толеранса към хепарин по време на терапията.

Препоръчвани дози

1) Профилактика на тромбоемболизма

За профилактика на тромбоемболизъм се препоръчва подкожно инжектиране.
Общите препоръки за дозиране са както следва:

Предоперативна и постоперативна профилактика на тромбоемболизъм:

Предоперативно, 5 000 до 7 500 IU се инжектират подкожно 2 часа преди началото на операцията.

Постоперативно, в зависимост от риска от тромбоза, обикновено 5 000 IU се инжектират подкожно на всеки 8 до 12 часа, или 7 500 IU се инжектират подкожно на всеки 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 не хирургичната медицина:

(напр. при пациенти оставени продължително на принудителен постелен режим, пациенти с повишен риск от тромбози или заболявания с риск от тромбози):

В зависимост от риска от тромбоза, обикновено 5 000 IU се инжектират подкожно на всеки 8 до 12 часа или 7 500 IU се инжектират подкожно на всеки 12 часа.

Дозата трябва да се адаптира според индивидуалния риск от тромбози и активността на коагулационната система на пациента; тя трябва да се определя в съответствие със стойностите на коагулационния статус на пациента.

2) При лечение на венозен или артериален тромбоемболизъм

При наличие на съсиреци в кръвоносните съдове се препоръчва непрекъснато интравенозно приложение.

Възрастни:

Първоначално се инжектират обикновено 5 000 IU интравенозно като болус, последвано от непрекъсната интравенозна инфузия на 1 000 IU на час с използване на инфузионна помпа.

Деца:

Първоначално 50 IU/kg телесно тегло, след което 20 IU/kg телесно тегло/час.

Ако не е възможно да се осъществи непрекъсната инфузия, като алтернатива, хепарин може да се инжектира подкожно, като дневната доза се разделя на 2-3 инжекции (например 10 000 IU – 12 500 IU на всеки 12 часа) с наблюдение отблизо на терапевтичния ефект.

По правило лечението се контролира и дозите се коригират в съответствие със стойностите на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), които трябва да бъдат 1,5 до 2,5 пъти по-големи от референтната стойност. По време на непрекъсната инфузия се препоръчва определяне на aPTT на 1-2 часа, 6 часа, 12 часа и 24 часа след започване на терапията. При подкожно приложение изследвания трябва да се правят 6 часа след приложение на втората доза. Специфичните препоръки за дозировка са както следва:

Лечение на венозен тромбоемболизъм:

Първоначално, обикновено 5 000 IU се инжектират интравенозно като болус, последвано от непрекъсната интравенозна инфузия обикновено със скорост 1 000 IU на час с използване на инфузионна помпа.

Дозата трябва да се коригира в съответствие със стойности на aPTT, които трябва да бъдат 1,5 до 2,5 пъти по-големи от референтната стойност. Тези стойности трябва да се достигат в рамките на първите 24 часа лечение.

Лечението трябва да продължава най-малко 4 дни или докато оралната антикоагулация стане достатъчно ефективна.

Употреба при лечение на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-вълна:

По правило, първоначално 5 000 IU се инжектират интравенозно като болус, последвано от непрекъсната интравенозна инфузия на 1 000 IU на час.

Дозата се коригира в съответствие със стойности на aPTT, които трябва да бъдат 1,5 до 2,5 пъти по-големи от референтната стойност. Хепарин трябва да се прилага в продължение на не по-малко от 48 часа.

Съпътстваща терапия по време на тромболиза с фибрин-специфични тромболитици (като rTPA) за лечение на остър миокарден инфаркт:

Първоначално 5 000 IU се инжектират интравенозно като болус, последвано от непрекъсната интравенозна инфузия на 1 000 IU на час. Дозата се коригира в съответствие със стойности на aPTT, които трябва да бъдат 1,5 до 2,5 пъти по-големи от референтната стойност. Хепарин трябва да се прилага в продължение на не по-малко от 48 часа.

Съпътстваща терапия по време на тромболиза с не-фибрин-специфични тромболитици (като стрептокиназа)

При употреба на не-фибрин-специфични тромболитици, алтернативно 12 500 IU хепарин могат да бъдат приложени подкожно на всеки 12 часа, като първата доза се дава 4 часа след започване на тромболизата.

Точната доза хепарин зависи от използваното тромболитично лекарство; дадените указания за тромболитичното лекарство трябва да се следват.

3) *Антикоагулантна терапия по време на лечение, или хирургични процедури с прилагане на екстракорпорално кръвообращение*

Хемодиализа:

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

Апарат сърце-бял дроб:

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

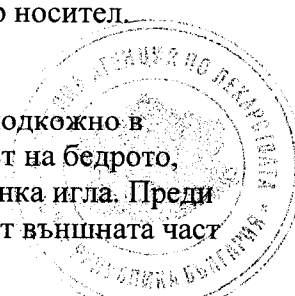
Начин на приложение

За подкожна или интравенозна употреба.

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).

За избягване нарушаване на лимфния дренаж при пациенти с резекция на лимфен възел в коремната или урогенитална област, подкожно инжектиране трябва да се прави в горната част на мишницата при такива пациенти.

Инфузия

За указания относно разреждане на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3. Противопоказания

Хепарин Натрий 25000 IU/5 ml не трябва да се използва при следните състояния:

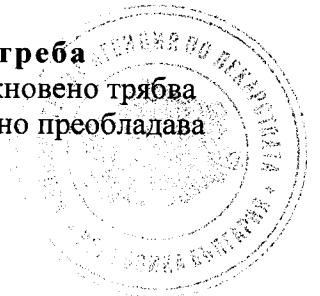
- Свръхчувствителност към хепарин и/или към някое от помощните вещества на Хепарин Натрий 25000 IU/5 ml инжекционен разтвор;
- Предизвикана от хепарин тромбоцитопения тип II, известна от анамнезата на пациента или подозирана въз основа на клинични наблюдения като поява на тромбоцитопения или нови артериални и/или венозни тромбоемболични усложнения по време на лечението
- Заболявания свързани с хеморагична диатеза, като:
 - коагулопатии
 - тромбоцитопения
 - тежки заболявания на черния дроб, бъбреците и панкреаса
- Заболявания при които има съмнения за съдово увреждане, например:
 - язви в гастроинтестиналната система,
 - хипертония с диастолично кръвно налягане над 105 mm Hg,
 - вътремозъчен кръвоизлив,
 - травми или хирургични процедури на централната нервна система,
 - мозъчна артериална аневризма,
 - ретинопатия, кръвоизливи в стъкловидното тяло,
 - офталмологични хирургични процедури,
 - инфекциозен бактериален ендокардит
- Заплашващ аборт;
- Спинална или епидурална анестезия, лумбална пункция;
- Органни лезии, свързани с хеморагична диатеза

Тъй като Хепарин Натрий 25000 IU/5 ml инжекционен разтвор съдържа бензилов алкохол, прилагането му е противопоказано при новородени, особено при незрели преждевременно родени бебета.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на Хепарин Натрий 25000 IU/5 ml инжекционен разтвор обикновено трябва да се избягва при следните състояния, освен ако очакваната полза от него ясно преобладава над възможните рискове:

- Подозиран злокачествен тумор с риск от кървене
- Нефро- и уретеролитиаза



- Хронична злоупотреба с алкохол

Особено внимателно медицинско наблюдение е необходимо:

- по време на бременност, особено ако хепарин трябва да се прилага за продължителни периоди от време,
- при пациенти в напреднала възраст, особено жени,
- по време на лечение с фибринолитици, орални антикоагуланти, инхибиращи агрегацията на тромбоцитите лекарства, като ацетилсалицилова киселина, тиклопидин, клопидогрел и/или блокери на гликопротеин IIb/IIIa рецептор,
- при пациенти, получаващи лекарствени продукти, които повишават серумното ниво на калий. По правило, серумните нива на калия трябва да се следят при пациенти, изложени на риск от хиперкалиемия (например в резултат от захарен диабет, увредена бъбречна функция или лекарствени продукти, които повишават серумното ниво на калий.)

По време на лечение с хепарин, вътремускулни инжекции трябва да се избягват поради риск от хематом.

При получаване на тромбоемболични усложнения по време на лечение с хепарин, предизвикана от хепарин тромбоцитопения тип II трябва да се има предвид и да се изследва броят на тромбоцитите.

Наблюдение отблизо, включително проверки на коагулационния статус, е задължително при приложение на хепарин на бебета, деца и пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност. Това се отнася и за употребата на хепарин за профилактика на тромбоемболизъм (терапия „ниска доза“).

Пациенти на лечение с хепарин (повече от 22 500 IU/ ден) не трябва да се излагат на риск от наранявания.

Хепаринът може да доведе до засилване или удължаване на менорагията. В случай на необичайно силно или извън цикъла маточно кървене, всякакво органично заболяване, налагащо специфично лечение, трябва да бъде изключено с допълнителен гинекологичен преглед.

Специални предупреждения/ предпазни мерки относно помощните вещества

Бензиловият алкохол може да причини токсични реакции и анафилактични реакции при бебета и деца на възраст до 3 години.

Предпазни мерки за употреба

Лечението с хепарин винаги трябва да бъде придружавано с редовни изследвания на aPTT и броя на тромбоцитите.

Парциалното тромбoplastиново време и тромбиново време трябва да се изследват преди приложение на хепарин. Техните стойности трябва да са в рамките на нормалния диапазон.

За установяване колкото е възможно по-рано появата на предизвикана от хепарин тромбоцитопения тип II, броят на тромбоцитите трябва да се изследва:

- преди започването на лечение с хепарин
- на 1-вия ден от лечението
- на всеки 3-ти или 4-ти ден по време на първите 3 седмици лечение и



- в края на лечението.

Хепаринът може да повлиява протромбиновото време и това трябва да се има предвид при определяне дозата на кумаринови деривати.

Влияние на хепарин върху лабораторни изследвания:

Хепаринът може да бъде причина за неточни резултати при различни лабораторни изследвания като утайка на еритроцитите, резистентност на еритроцитите, и тестове за свързване на комплемента.

При лечение с хепарин тестове за функцията на щитовидната жлеза могат да дават неточни резултати като фалшиво високи стойности на нивата на Т3 и Т4.

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

Други лекарствени продукти

Засилване ефекта на хепарина

Клинично значимо засилване ефекта на хепарина и увеличаване на тенденцията за кървене може да бъде причинено от:

- инхибитори на агрегацията на тромбоцитите като ацетилсалицилова киселина, тиклопидин, клопидогрел, дипиридамомл във високи дози
- фибринолитици,
- други антикоагуланти (производни на кумарина),
- нестероидни противовъзпалителни средства (фенилбутазон, индометацин, сулфинпиразон),
- рецепторни блокери на гликопротеин IIb/IIIa,
- висока доза пеницилин,
- цитостатици с изключение на доксорубицин,
- декстриани

Отслабване ефекта на хепарина

Ефектът на хепарина може да бъде отслабен от:

- доксорубицин,
- *интравенозен глицерил тринитрат (нитроглицерин)*

аРТТ може да се повиши внезапно след прекратяване приема на глицерил тринитрат. Ако хепарин се приложи по време на инфузия на нитроглицерин, е необходимо проследяване на аРТТ и коригиране дозата на хепарина.

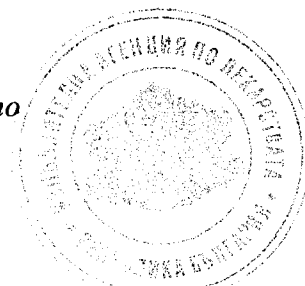
Потискане ефекта на хепарина

Ефектът на хепарина може да бъде потиснат от:

- Аскорбинова киселина
- Антихистамини
- Дигиталис (сърдечни гликозиди)
- тетрациклини

Влияние на хепарина върху ефекта на други лекарствени вещества:

- *Други лекарствени вещества, свързани с плазмените протеини (като пропранолол)*



Хепаринът може да ги измести от свързване с плазмените протеини, довеждайки до засилване на техния ефект

- *Лекарства, които водят до увеличение нивото на серумния калий* трябва да се прилагат заедно с хепарин само под внимателно наблюдение.
- *Алкални лекарствени вещества (трициклични психотропни агенти, антихистамини или хинин*
Хепарин образува с тях соли, водещи до взаимно отслабване на ефектите.

Други взаимодействия

- *Злоупотреба с никотин:*
Потискане ефекта на хепарина е възможно.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Хепарин не преминава плацентарната бариера. До сега не съществуват съобщения относно фетални малформации, които биха могли да бъдат причинени от приложение на хепарин по време на бременност, нито има резултати от експерименти с животни, демонстриращи ембриотоксични или фетотоксични ефекти на хепарина.

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.

Ежедневно приложение на високи дози хепарин за повече от 3 месеца може да увеличи риска от остеопороза при бременни жени. Затова непрекъснатото приложение на хепарин не трябва да превишава 3 месеца.

Епидурална анестезия не трябва да се прилага в акушерството при бременни жени, получаващи антикоагуланти.

Антикоагулантната терапия е противопоказана при състояния характеризирани се с повишена склонност към кървене, като например заплашващ аборт (вижте също точка 4.3).

Кърмене

Хепарин не се секретира в кърмата. Ежедневно приложение на високи дози хепарин за повече от 3 месеца може да увеличи риска от остеопороза при бременни жени.

Фертилитет

Няма известни рискове.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Проучвания върху способността за шофиране и работа с машини не са провеждани.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Общи

Най-честите, но в повечето случаи несериозни нежелани реакции са реакции в мястото на приложение.

Освен това, усложнения с кървене също могат да възникнат.

Предизвикана от хепарин тромбоцитопения тип II се наблюдава рядко ($< 1/1\ 000$), но тази нежелана реакция може да стане сериозна. Тя се счита за реакция на свръхчувствителност, медирана от специфични антитела. За подробности вижте по-долу.

Изброяване на нежелани реакции

Нежеланите реакции се изброяват в съответствие със системно-органната класификация и тяхната честота, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

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 медирана от антитела (брой на тромбоцитите $100\ 000 - 150\ 000$ на микролитър), без тромбоза.

Нарушения на имунната система

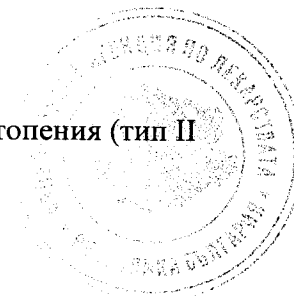
Нечести:

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

Редки:

- Токсични или анафилактични реакции към бензилов алкохол.
- Тежка предизвикана от хепарин, медирана от антитела тромбоцитопения (тип II тромбоцитопения), вижте подробности по-долу

Много редки:



- Анафилактичен шок, особено при сенсibiliзирани 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

Хепато-билиарни нарушения

Много чести:

Увеличения на серумните 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.

Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

Остеопороза може да се развие след продължително приложение (месеци), особено при високи дози и предразположени пациенти.

Нарушения на възпроизводителната 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, медирана 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 катранено черни 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 лечение с хепарин. При пациенти със съществуваща свръхчувствителност към хепарин, такова намаляване може да започне още след няколко часа.

Веднага щом тромбоцитопения тип II се появи, приложението на хепарин трябва да бъде прекратено незабавно. Спешното лечение зависи от характера и тежестта на симптомите. Повторно излагане на пациента на парентерален хепарин е абсолютно противопоказано.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение, антидоти

Слабо кървене

Слабото кървене може да бъде спряно просто чрез намаляване на дозата.

Умерено, неживотозастрашаващо кървене

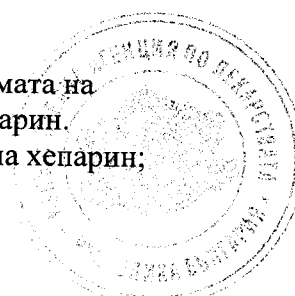
Лечението с хепарин трябва да се спре.

Тежко животозастрашаващо кървене

След изключване на други причини като дефицит на коагулационни фактори или консумативна коагулопатия, приложение на **протамин** за антагонизиране ефекта на хепарина.

Протамин трябва да се прилага изключително внимателно и само при животозастрашаващи кръвоизливи, понеже пълното неутрализиране на хепарин ще бъде свързано с повишен риск от тромбоемболизъм. По-нататъшното лечение трябва да се осъществява в условията на интензивно отделение и да включва наблюдение отблизо на пациента.

Протамин е белтък богат на аргинин, който най-често се използва под формата на хлорид или сулфат. Като правило, 1 mg протамин неутрализира 100 IU хепарин. Трябва да се вземат предвид плазмения полуживот и пътя на приложение на хепарин; Така например,



- 90 минути след интравенозно приложение на хепарин, трябва да се направи само половината от изчисленото количество протамин,
- 3 часа след приложение на хепарин трябва да се направи само 25 % от изчислената доза протамин.

Предозирането на протамин може да активира фибринолизата и така 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 парциалното тромбoplastиново време.

Хепарин не подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антитромботици, група на хепарина, АТС код В01А В01.

Механизъм на действие, терапевтичен ефект

Хепарин е естер на мукополизахарид-поли-сярна-киселина, състоящ се от глюкозамин-N-сярна-киселина и естери на сярна киселина, на глюкуроновата киселина, които са свързани заедно чрез гликозидна връзка. Поради силния си отрицателен заряд, той образува комплекси с някои протеини, променяйки техните биологични действия. Особено антитромбин III (АТ III), който се активира с коефициент около 700 (700 пъти) чрез образуване на комплекс с хепарин.

Активираният антитромбин 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 хепарина 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.

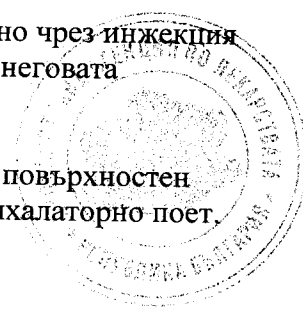
Определени съдържащи се в тромбоцитите вещества (тромбоцитен фактор 4) неутрализират хепарин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Хепарин може да се прилага подкожно чрез инжекция и интравенозно чрез инжекция или инфузия. При венозно приложение чрез инжекция или инфузия неговата бионаличност е 100%.

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 приложението. След подкожно инжектиране, началото на действие на хепарин започва 20 - 30 минути след приложението.

Полуживотът сред отделните индивиди се съобщава като 90 - 120 минути. Той зависи от фактически приложената доза, чернодробната и бъбречна функции и от придружаващите заболявания.

Разпределение

Хепарин се свързва с плазмените протеини (LDL, глобулините, особено антитромбин, и фибриногена). Обемът на разпределение при възрастни се определя приблизително на 0,07 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране от организма

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.

Детска популация

Няма специални характеристики.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучвания с животни единствените наблюдавани ефекти вече бяха описани в точка 4.8 – остеопороза и кървене.

Изследвания *in vitro* и *in vivo* за генотоксични ефекти на хепарина не са разкрили признаци на потенциална мутагенност.

Няма проучвания във връзка с потенциална карциногенност.

Експерименталните проучвания с животни не са разкрили признаци на ембрио-/фетотоксични ефекти (вижте точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

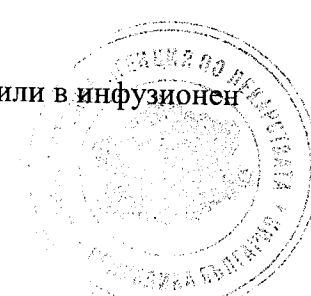
6.1. Списък на помощните вещества:

Бензилов алкохол (антимикробен консервант), 10 mg/ml
натриев хлорид
вода за инжекции

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



Срок на годност на лекарствения продукт в опаковката за продажба

3 години

Срок на годност след първо отваряне на опаковката

Лекарственият продукт може да се съхранява до 14 дни след първо отваряне на флакона при условие, че изтеглянето на разтвора е извършено при строго асептични условия. Датата на първо отваряне трябва да бъде отбелязана върху етикета.

Срок на годност след разреждане

Разреждания с посочени в точка 6.6 разтвори са химически и физически стабилни при температура $25 \pm 2^\circ \text{C}$ за 48 часа.

От микробиологична гледна точка, разредените разтвори трябва да се използват незабавно. Ако не се използват незабавно, времената за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2 до 8°C , освен ако разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение. За условията на съхранение на разредения продукт, вижте точка 6.3.

6.5. Данни за опаковката

Продуктът се доставя в

- стъклени флакони, запечатани с гумени запушалки и съдържание 5 ml.
Една опаковка съдържа 10 флакона от 5 ml.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не прилагайте, ако разтворът показва признаци на разваляне като мътност, преципитация или промяна на цвета, или ако опаковката е повредена.

За интравенозна употреба, Хепарин Натрий 25000 IU/5 ml инжекционен разтвор може да бъде разреден със следните инфузионни разтвори:

- Натриев хлорид 9 mg/ml инфузионен разтвор
- Глюкоза 50 mg/ml или 100 mg/ml инфузионен разтвор
- Натриев хлорид 4,5 mg/ml и Глюкоза 25 mg/ml инфузионен разтвор
- Инфузионен разтвор на Ringer

Разреждания с тези разтвори са стабилни на стайна температура за 48 часа.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Str. 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

20000368

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

12.06.2000 – първо разрешаване

02.05.2006 - подновяване

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Март 2011 г.

