



126286610/0206



**Approval for Printing**  
**B|BRAUN** Melsungen AG

Approved for Printing

Approved for Printing when corrected

New draft required

Date \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_

## Хепарин-натрий 25 000 I.U./5 ml Heparin-Natrium 25 000 ME/5 ml

### Състав

1 ml разтвор съдържа:

Хепарин Натрий (мукоза)  
 Heparin Sodium (mucosa)

5000 ME  
 5000 I.U.

### Допълнителни съставки:

Бензилов алкохол (антимикробен консервант), натриев хлорид, хлороводородна киселина или натриев хидроксид (за регулиране на pH), вода за инжекции.

### Фармацевтична форма

Разтвор за инжекции във флакони от 5 ml

### Фармакотерапевтична група

Антикоагулант

### Показания

- Профилактика на тромбоемболизма в хирургичната и нехирургичната медицинска практика;
- Употреба като антикоагулант в лечението на острия венозен и артериален тромбоемболизъм;
- Предотвратяване на кръвостъвяването по време на употреба на екстракорпорално кръво-обращение (апарат сърце - бял дроб).

### Противопоказания

Хепарин-Натрий 25 000 ME/5 ml не трябва да се използва в следните случаи:

- Свръхчувствителност към хепарин и / или към помощните вещества;
- Заболявания свързани с повишена склонност към кървене, 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, мозъчна кръвоизлив, травми или хирургични процедури на централната нервна система,

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

- Заплашващ аборт;
- Спинална или епидурална анестезия, лумбална пункция;
- Данни за остри епизоди на тромбоцитопения (тип II) предизвикани от алергична реакция към хепарин;
- Тъй като Хепарин-Натрий 25 000 ME/5 ml съдържа бензилов алкохол, прилагането му е противопоказано при новородени, особено при незрели преждевременно родени бебета.

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

- Съмнения за адекватен Тулор с риск от кървене;
- Нефритида и уретеролитиаза;
- Хронична злоупотреба с алкохол.

### Употреба при 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 бременността. Съобщава се обаче, за повишен риск от спонтанни аборти и мъртви раждания. По време на бременност не могат да бъдат изключени усложнения. Настъпили вследствие подлагащо заболяване, или лечение. Затова при лечение с хепарин трябва да се обмисли въпроса за контрацептивни мерки. В акушерството не трябва да се извършва епидурална анестезия при бременни жени получаващи антикоагуланти.

### Предпазни мерки при употреба

По време на лечение с хепарин трябва да се провеждат редовни изследвания на частичното тромбластиново 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-дълъг период от време,
- при пациенти в напреднала възраст, особено при жени в напреднала възраст,
- по време на лечение с фибринолитични, порорални антикоагуланти, медикаменти инхибиращи тромбоцитната агрегация, като ацетилсалицилова киселина, ticlopidin, clopidogrel или блокери на рецепторите на гликопротеин IIb/IIIa.
- при пациенти, получаващи лекарства, повишаващи нивото на серуинния калий. Като цяло нивото на серуинния калий трябва да бъде мониторирано при пациенти с риск от хиперкалиемия (напр. при захарен диабет, нарушена бъбречна функция или лекарства, повишаващи нивото на серуинния калий) или ацетилсалицилова киселина.

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 комплекта.

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<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>.

### 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 ME дневно) не трябва да се излагат на опасност от травми.

### Взаимодействие

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

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

Лекарствата, които водят до повишаване на серуинния 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.

Поради физикохимична несъвместимост, хепарин не трябва да се смесва в спринцовка или в инфузионна смес с други медикаменти.

### Дозировка

Дозата на Хепарин да се определя индивидуално за всеки пациент!

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

### Трябва да се следват следните насоки за дозировка:

1) **Профилактика на тромбоемболизма ("ниско-дозова" терапия)**

За профилактика на тромбоемболизъм се препоръчва подкожно инжектиране.

Предоперативна и постоперативна профилактика на тромбоемболизъм:

Предоперативно, 5 000 до 7 500 ME (отговарящи на 1 - 1,5 ml Хепарин-Натрий 25000 ME/5 ml) се инжектират подкожно 2 часа преди началото на операцията; постоперативно, 5 000 до 7 500 ME (отговарящи на 1 - 1,5 ml Хепарин-Натрий 25000 ME/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 ME (отговарящи на 1 - 1,5 ml Хепарин-Натрий 25000 ME/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 ME, или двукратно по 10 000 - 12 500 ME (отговарящи на 2 - 2,5 ml Хепарин-Натрий 25 000 ME/5 ml)

B|BRAUN



2) При лечение на вензен или артериален тромбоемболизъм При наличие на коагулини в кръвоносните съдове се препоръчва интравенозно приложение. Първоначално се инжектират интравенозно 5 000 до 10 000 МЕ (отговарящи на 1 - 2 ml Хепарин-Натрий 25 000 МЕ/5 ml), последвани от непрекъснатата инфузия с помпата на инфузионна помпа.

**Възрастни:**

Възрастните получават 25 000 до 40 000 МЕ хепарин (отговарящи на 5 - 8 ml Хепарин-Натрий 25 000 МЕ/5 ml) на 24 часа. (приблизително 300 до 600 МЕ на kg телесно тегло/24 часа).

**Деца:**

Първоначално 50 МЕ /kg телесно тегло, подожно 20 МЕ /kg телесно тегло/час.

Терапията се контролира чрез определяне на частичен тромбoplastиново време (PTT), което трябва да бъде 1 1/2 до 2 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 подожно, като дневната доза се разделя на три инжекции. Задължително е адекватно строго наблюдение с изследвания на коагулационния статус на пациента.

**3) 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**

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

Разтворът трябва да се използва само, ако е бистър.

**Подожно инжектиране**

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

Продължителността на терапията се определя от лекуващия лекар.

**Предозировка**

**Симптоми:**

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

**Спешно лечение, антидот:**

В случаи на кървене или поява на симптоми за скрит кръвоизлив, трябва незабавно да се направи консултация с лекар!

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 тромбозис. Същевременно, в рамките на зеноната 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 балтък богат на аргинин, който най-често се използва под формата на хлорид или сулфат. Като правило, 1 mg протамин неутрализира 100 МЕ 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. Предозироването 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 подлежи на диализа.

**Нежелани явления**

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

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

В редки случаи обаче, може да се яви тежка тромбозитопения, която се предизвиква от алергична реакция към хепарин (тромбозитопения II тип), която се проявява с брой на тромбоцитите подчертано под 100 000/л, 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 тромбозитопения може да бъде придружен от артериални и венозни тромбози 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 реакция, лечението с хепарин трябва да се спре незабавно. То никога повече не трябва да получават съдържащи хепарин медикаменти. Поради това нежелано явление 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 трансaminaзите (GOT, GPT), гама глутамил трансферидазата, 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, уртикарии, повръщане, сърбеж, диспнея, бронхоспазъм и спадане на кръвното налягане.

След продължително прилагане (месеци наред), особено след високи дози и при предрасположени 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 алоpecia, 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 прилизъм и васостазъм. Понякога се наблюдават локални тъмни реакции на мястото на инжектиране, като втвърдяване, зачервяване, обезцветяване и малки хематоми.

Рядко, реакции на свръхчувствителност може да предизвика бензиловият алкохол. Пациентите се съветват да уведомяват своя лекар относно всякакви неприятни явления свързани с прилагането.

**Лечение на нежеланите явления**

В случаи на кървене или поява на симптоми за скрит кръвоизлив, трябва незабавно да се направи консултация с лекар!

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 изисква интензивно медицинско лечение и прилагане на протамин. (вж. също "Спешно лечение, антидот" по-горе).

**Срок на годност**

Продуктът да не се използва след срока на годност указан върху етикета.

**Условия на съхранение**

За неотворен продукт: Няма специални условия на съхранение.

За 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. Да не се използва ако разтворът не е бистър.

Дата на последната ревизия: 01/2006

**B|BRAUN**

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Germany

