

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HEPARINUM WZF, 5 000 IU/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 000 IU heparyny sodowej (*Heparinum natricum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

alkohol benzylowy - produkt zawiera 9 mg alkoholu benzylowego w 1 ml roztworu;

sód - produkt zawiera 0,219 mmol (5,04 mg) sodu w 1 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, jasnożółty lub jasnozielony przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakrzepowego zapalenia żył głębokich, zatoru tętnicy płucnej, niestabilnej dławicy piersiowej, ostrych obwodowych zatorów tętniczych.

Zabiegi w krążeniu pozaustrojowym i zabiegi hemodializy.

Diagnozowanie i leczenie ostrych i przewlekłych koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia (np. DIC – zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt jest przeznaczony do podawania dożylnego w powtarzanych wstrzyknięciach lub po uprzednim rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze NaCl w ciągłym wlewie.

Dawki i szybkość wlewu produktu należy ustalać indywidualnie na podstawie wyników testów czynności układu krzepnięcia – zalecane jest uzyskanie 1,5-2,5-krotnego przedłużenia czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) w porównaniu do średniej wartości prawidłowej lub wartości przed leczeniem.

Produkt stosuje się zwykle przez 7 do 10 dni.

Leczenie zakrzepowego zapalenia żył głębokich, zatoru tętnicy płucnej, niestabilnej dławicy piersiowej, ostrych obwodowych zatorów tętniczych

Dorośli

Dawka wstępna: dożylnie 5 000 IU (1 ml roztworu), w ciężkich zatorach tętnicy płucnej dawkę można zwiększyć do 10 000 IU (2 ml roztworu).

Dawki podtrzymujące: od 1 000 do 2 000 IU/h we wlewie dożylnym lub od 5 000 do 10 000 IU we wstrzyknięciach dożylnych powtarzanych co 4 godziny.

Pacjenci w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku podeszłym może być wymagane zmniejszenie dawek.

Dzieci oraz dorośli o małej masie ciała

Dawka wstępna: dożylnie 50 IU/kg mc.

Dawki podtrzymujące: od 15 do 25 IU/kg mc./h we wlewie dożylnym lub 100 IU/kg mc. we wstrzyknięciach dożylnych powtarzanych co 4 godziny.

Pacjenci poddani krążeniu pozaustrojowemu i hemodializie

Dorośli

Krążenie pozaustrojowe:

Dawka wstępna: 300 IU/kg mc., następnie kontynuujemy podawanie starając się utrzymać czas koagulacji aktywowanej (ACT) w zakresie 400-500 sekund.

Hemodializa:

Dawka wstępna: od 1 000 do 5 000 IU.

Dawki podtrzymujące: od 1 000 do 2 000 IU/h, aby utrzymać czas krzepnięcia powyżej 40 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub alkohol benzylovowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Niepoddające się kontroli krwawienia z miejsc takich jak, np.: wrzód trawienny, miejsca objęte procesem nowotworowym, żylaki odbytu

Krwotok wewnętrzny, zakrzepica naczyń krwionośnych mózgu, zagrażające poronienie, bakteryjne zapalenie wsierdza, retinopatie

Hemofilia, skazy krwotoczne, z wyjątkiem zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

Małopłytkowość aktualna lub małopłytkowość w wywiadach

Choroby wątroby o ciężkim przebiegu (w tym żylaki przełyku)

Plamica

Czynna gruźlica

Nadciśnienie tętnicze o ciężkim przebiegu

Zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych

Rozległe urazy

Z uwagi na możliwość wystąpienia krwotoków po zabiegu chirurgicznym, podawanie heparyny jest przeciwwskazane przed operacjami okulistycznymi i neurochirurgicznymi.

Miesiączka nie stanowi przeciwwskazania do stosowania leku.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się ostrożne stosowanie produktu u pacjentów z niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub z nadwrażliwością na heparyny drobnocząsteczkowe.

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, należy stosować mniejsze dawki heparyny.

Heparyna, podobnie jak doustne leki przeciwzakrzepowe (dikumarol, acenokumarol), powoduje wydłużenie czasu protrombinowego.

U pacjentów stosujących heparynę dłużej niż 5 dni, nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia małopłytkowości, dlatego też podczas długotrwałego stosowania heparyny zaleca się oznaczanie liczby płytek krwi. W przypadku stwierdzenia małopłytkowości należy natychmiast zaprzestać stosowania heparyny.

U pacjentów stosujących heparynę, którym podawano środki znieczulające w okolicy opony twardej lub poddanych znieczuleniu rdzeniowemu, bardzo rzadko odnotowywano powstanie krwiaka nadtwardówkowego lub krwiaka rdzenia, powodującego przemijające, a nawet trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia krwiaka jest większe podczas powtarzanych nakłuć lędźwiowych i podawania leków wpływających na hemostazę, takich jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki hamujące czynność płytek krwi (np. kwas acetylosalicylowy, indometacyna) leki przeciwzakrzepowe. W takich przypadkach należy rozważyć podawanie heparyny. Jeśli zastosowanie heparyny w takich przypadkach jest konieczne, można ją podać 4 godziny przed zabiegiem chirurgicznym, dotyczy to także zabiegów na gałce ocznej lub uchu środkowym.

Decyzja o zastosowaniu środka przeciwzakrzepowego u pacjentów poddanych znieczuleniu rdzeniowemu należy do lekarza. W przypadku zastosowania heparyny należy zachować ostrożność oraz pilnie monitorować pacjenta. Mogą wystąpić objawy, takie jak: ból pleców, zaburzenia czuciowe i ruchowe, zaburzenia czynności jelita grubego lub pęcherza moczowego. Należy pouczyć pacjenta, aby niezwłocznie zgłaszał personelowi medycznemu pojawienie się któregoś z wymienionych działań niepożądanych.

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu, wywołując hiperkaliemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, uprzednio występującą kwasicą metaboliczną, ze zwiększonym stężeniem potasu w osoczu lub przyjmujących leki oszczędzające potas. Ryzyko pojawienia się hiperkaliemii wzrasta wraz z przedłużającym się czasem stosowania produktu. Hiperkaliemia zazwyczaj jest odwracalna. Przed rozpoczęciem stosowania heparyny oraz w przypadku przedłużającego się leczenia (szczególnie powyżej 7 dni), zaleca się oznaczanie stężenia potasu w osoczu.

U kobiet po 60. roku życia, przyjmujących heparynę długotrwale oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań krwotocznych.

Produkt zawiera w 1 ml roztworu 9 mg alkoholu benzylowego, który może powodować zatrucia i reakcje alergiczne u niemowląt oraz dzieci do 3 lat. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów, szczególnie jeśli w przeszłości występowały reakcje nadwrażliwości.

Produkt zawiera 0,219 mmol/ml (5,04 mg/ml) sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki hamujące czynność płytek krwi (kwas acetylosalicylowy, dekstran, fenylbutazon, indometacyna, dipirydamol, niektóre cefalosporyny – cefamandol, cefoperazon) mogą nasilać działania przeciwzakrzepowe heparyny, stwarzając zwiększone zagrożenie wystąpieniem powikłań krwotocznych.

U osób stosujących wyżej wymienione połączenia należy brać pod uwagę konieczność zmniejszenia dawki heparyny. Efekt przeciwzakrzepowy heparyny nasila również podawana jednocześnie antytrombina III.

Dodatkowe wydłużenie czasu wykrzepiania pełnej krwi może być wynikiem jednoczesnego podawania heparyny i aprotyniny.

Nitrogliceryna może istotnie zmniejszać skuteczność działania przeciwzakrzepowego heparyny. W razie konieczności podawania obu tych leków jednocześnie (zwłaszcza w przypadku, gdy nitrogliceryna jest stosowana dożylnie) należy odpowiednio często oznaczać czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) i w razie potrzeby zwiększyć dawkę heparyny.

Glikozydy naparstnicy, tetracykliny, nikotyna, chinina oraz leki przeciwhistaminowe mogą osłabić działanie przeciwzakrzepowe heparyny.

Podczas jednoczesnego stosowania heparyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny wzrasta ryzyko hiperkaliemii.

Stosowanie heparyny i leków trombolitycznych (np. streptokinazy) zwiększa ryzyko komplikacji krwotocznych. W takich przypadkach należy kontrolować czas kaolinowo-kefalinowy (APTT).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich badań z użyciem heparyny na zwierzętach, oceniających potencjalne działanie teratogenne lub uszkodzające płód.

Heparynę u kobiet w ciąży należy stosować wyłącznie w ściśle uzasadnionych przypadkach, po szczegółowym rozważeniu ryzyka i korzyści dla kobiety. Lek należy szczególnie ostrożnie podawać w trzecim trymestrze ciąży oraz w okresie okołoporodowym z uwagi na ryzyko wystąpienia krwawień.

Heparyna nie przenika przez barierę łożyskową i do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Heparyna nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymienione działania niepożądane pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Małopłytkowość - najczęściej pojawia się między 6. i 12. dniem stosowania produktu i ma charakter łagodny i bezobjawowy. Liczba płytek zwykle wraca do wartości wyjściowych w ciągu 48-72 godzin od zaprzestania stosowania heparyny. Małopłytkowość może wystąpić ponownie przy próbie kolejnego podania heparyny.

Odnotowano również przypadki małopłytkowości o ciężkim przebiegu, tzw. zespół białego zakrzepu, z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: skórne i uogólnione reakcje nadwrażliwości (odnotowano szczególnie u osób, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne po zastosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej).

Wstrząs anafilaktyczny – sporadycznie odnotowywano przypadki.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hipoaldosteronizm, który powoduje zwiększenie stężenia potasu w osoczu.

Zwiększenie stężenia potasu we krwi może wystąpić po 5 do 27 dniach stosowania heparyny.

Hiperkaliemia ma charakter odwracalny, mija po zaprzestaniu stosowania produktu i dotyczy zwłaszcza pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: palenie stóp.

Zaburzenia oka:

Rzadko: zapalenie spojówek, łzawienie.

Zaburzenia naczyniowe:

Krwawienia są głównym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie podawania heparyny.

Pojawiały się u 1,5% do 20% pacjentów stosujących produkt. Mogą one wystąpić u pacjentów

z organicznymi zmianami ze skłonnością do krwawień, zaburzeniami hemostazy w wywiadzie, w wieku podeszłym (zwłaszcza u kobiet) oraz w czasie jednoczesnego przyjmowania leków hamujących czynność płytek krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Rzadko: nieżyt nosa.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Rzadko: pokrzywka, świąd, łysienie (przemijające, występowało po długotrwałym, najczęściej po 4 do 12 tyg. podawaniu heparyny, zwykle w dużych dawkach).
Odnotowano przypadki martwicy skóry lub zgorzeli kończyn, jako wynik zaburzeń zakrzepowozatorowych.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Osteoporoza (znacząca demineralizacja kości była obserwowana u kobiet przyjmujących więcej niż 10 000 IU na dobę przez sześć miesięcy).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Rzadko: gorączka.

Badania diagnostyczne:
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz) oraz stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy - bezobjawowe i zwykle odwracalne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Potencjalnym ryzykiem terapii heparyną jest wystąpienie krwawień, związane głównie z przedawkowaniem. Ryzyko przedawkowania jest minimalizowane poprzez stałą kontrolę parametrów laboratoryjnych. Przy nieznacznym krwawieniu, należy produkt odstawić. Jeśli krwawienie jest intensywniejsze, należy kontrolować czas krzepnięcia i liczbę płytek krwi. Działanie heparyny można odwrócić podając dożylnie 1% roztwór siarczanu protaminy (1 mg siarczanu protaminy neutralizuje 115 IU heparyny). Podczas podawania siarczanu protaminy należy zachować ostrożność i unikać przedawkowania, ponieważ protamina posiada również właściwości przeciwzakrzepowe. Pojedyncza dawka protaminy nie powinna przekraczać 50 mg. Po dożylnym podaniu protaminy może wystąpić gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego, bradykardia, bezdech, przemijające zaczerwienienie twarzy. Wystąpieniu tych działań niepożądanych można zapobiec wstrzykując protaminę bardzo powoli (nie szybciej niż 5 do 10 minut). W sytuacjach zagrażających życiu należy rozważyć przetoczenie świeżej krwi lub świeżego mrożonego osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe

Kod ATC: B 01 AB 01

Produkt zawiera heparynę niefrakcjonowaną, tj. heparynę sodową kwaśnego mukopolisacharydu (glukozaminoglikanu) otrzymywanego z jelit wieprzowych, która wykazuje właściwości przeciwzakrzepowe. Heparyna hamuje reakcje, które prowadzą do krzepnięcia krwi i tworzenia się fibrynowego skrzepu. Działa zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*. W małych ilościach związek ten w połączeniu z antytrombiną III, unieczynnia aktywną postać osocznego czynnika X (Xa) oraz hamuje proces przekształcania protrombiny w trombinę. Heparyna może wydłużać czas protrombinowy. W większych ilościach heparyna unieczynnia trombinę oraz zapobiega przekształcaniu fibrynogenu w fibrynę. Przeciwdziała stabilizacji fibryny i hamuje aktywację jej czynnika stabilizującego. Nie wykazuje aktywności fibrynolitycznej, nie rozpuszcza istniejącego skrzepu włóknikowego. W trakcie podawania heparyny czas krwawienia nie ulega zmianie. W zakresie dawek leczniczych (stosowanych w leczeniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych) heparyna powoduje wydłużenie czasu krzepnięcia (czas krzepnięcia pełnej krwi, czas kaolinowo-kefalinowy).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym początek działania przeciwzakrzepowego występuje w ciągu kilkunastu sekund, maksymalne działanie występuje po 10 minutach. Działanie heparyny utrzymuje się przez 2-4 godziny. Heparyna wiąże się z lipoproteinami o małej gęstości, globulinami (w tym alfa-globuliną) i z fibrynogenem.

Dystrybucja heparyny w organizmie dotyczy praktycznie przestrzeni wewnątrznaczyniowej. Objętość dystrybucji wynosi 0,07 l/kg. Heparyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Klirens nerkowy heparyny wynosi 0,5-0,6 ml/kg mc./min. Objętość dystrybucji i klirens nerkowy heparyny u noworodków osiągają wyższe wartości niż u dorosłych.

Heparyna nie przenika przez barierę łożyskową i do mleka kobiecego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych danych niż zamieszczone w poprzednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Alkohol benzyłowy

Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Penicylina, tetracyklina, erytromycyna, gentamicyna, kanamycyna, kolistyna, nowobiocyna, wankomycyna, chlordiazepoksyd, hydroksyzyna, prochlorpromazyna, wodorobursztynian hydrokortyzonu, chlorowodorek dobutaminy oraz morfina i jej pochodne tworzą nierozpuszczalne kompleksy z heparyną.

Heparyny i reteplazy nie należy łączyć w jednym roztworze.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pobraniu pierwszej dawki, fiolki należy przechowywać w lodówce nie dłużej niż 3 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki szklane zamykane korkiem gumowym i aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.
10 fiolek 5 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt należy podawać dożylnie - w powtarzanych wstrzyknięciach lub po uprzednim rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze NaCl w ciągłym wlewie.

Wszystkie czynności związane z rozcieńczaniem produktu należy wykonywać w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Należy zachować zasady aseptyki zarówno w odniesieniu do Heparinum WZF, jak i sprzętu użytego podczas podawania produktu.

Po rozcieńczeniu, otrzymany roztwór można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C nie dłużej niż 6 godzin.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA OPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24, 01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3023

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.10.1968 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2015 r.