

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕПАРИН-НОВОФАРМ (HEPARIN-NOVOFARM)

Склад:

діюча речовина: гепарин натрію;

1 мл розчину містить 5000 МО гепарину натрію;

допоміжні речовини: спирт бензиловий, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або світло-жовтого кольору рідина без сторонніх часток.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину.

Код АТХ B01A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гепарин є глікозамінгліканом (мукополісахаридом), який складається із сульфатованих залишків D-глюкозаміну та D-глюкуронової кислоти.

Гепарин – антикоагулянт прямої дії. У розчині гепарин має негативний заряд, що сприяє його взаємодії з білками, які беруть участь у процесі згортання крові. Гепарин зв'язується з антитромбіном III (кофактор гепарину) та інгібує процес згортання крові шляхом інактивації факторів V, VII, IX, X. При цьому нейтралізуються фактори, які активують згортання крові (калікреїн, IXa, Xa, XIa, XIIa), порушується перехід протромбіну у тромбін. Коли процес тромбоутворення вже розпочався, великі кількості гепарину можуть гальмувати подальшу коагуляцію шляхом інактивації тромбіну і гальмування перетворення фібриногену у фібрин. Гепарин також попереджає утворення стабільних фібринових згустків шляхом гальмування активації фібринстабілізуючого фактора. При парентеральному введенні гепарин уповільнює згортання крові, активує процес фібринолізу, пригнічує активність деяких ензимів

(гіалуронідази, фосфатази, трипсину), уповільнюючи дію простагліцину на агрегацію тромбоцитів, спричинену дією аденозиндифосфату.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного вливання максимальний рівень у плазмі крові досягається через кілька хвилин, після повільної внутрішньовенної інфузії – не пізніше ніж через 2-3 хв, після підшкірної ін'єкції – через 40-60 хв. Об'єм розподілу гепарину відповідає об'єму плазми крові і значною мірою підвищується при збільшенні дози лікарського засобу. Білки плазми крові при концентрації гепарину 2 МО/мл крові зв'язують до 95 % лікарського засобу, при більш високих концентраціях – менше. Гепарин частково метаболізується у печінці. Близько 20 % виявляється у сечі в формі незміненого гепарину та урогепарину (має активність 50 % активної речовини). Період біологічного напіврозпаду становить 1,32-1,72 години. Період напіввиведення з плазми крові становить 30-60 хв. При печінковій недостатності гепарин кумулюється. Гепарин не проникає у грудне молоко, погано проникає крізь плаценту.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика та лікування тромбоемболічних захворювань та їх ускладнень (гострий коронарний синдром, тромбози та емболії магістральних вен та артерій, судин мозку, очей, I фаза синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, постійна форма мерехтіння передсердь з емболізацією);
- для попередження післяопераційних венозних тромбозів та емболій легеневої артерії (у режимі низького дозування) у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання, або у тих, хто через будь-які інші причини має ризик розвитку тромбоемболічної хвороби;
- для попередження згортання крові при лабораторних дослідженнях, діалізі, екстракорпоральному кровообігу, операціях на серці та судинах, прямому переливанні крові.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до гепарину та/або до спирту бензилового; гемофілія; геморагічні діатези; тромбоцитопенія; підозра на гепариніндуковану імунну тромбоцитопенію; пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки; тяжка артеріальна гіпертензія; цироз печінки, що супроводжується варикозним розширенням вен стравоходу; тяжка ниркова та печінкова недостатність; бактеріальний ендокардит; менструація; нещодавно проведені хірургічні втручання, особливо нейрохірургічні та офтальмологічні; виразковий коліт; злоякісні новоутворення; геморагічний інсульт (перші 2-3 доби); черепно-мозкові травми; ретинопатія; крововилив у тканини ока; деструктивний туберкульоз легень; енцефаломаліяція; геморагічний панкреонекроз; кровотечі будь-якої локалізації (відкрита виразка шлунка, внутрішньочерепна кровотеча), за винятком геморагії, що виникла на ґрунті емболічного інфаркту легень (кровохаркання) або нирок (гематурія); повторні кровотечі в анамнезі, незалежно від локалізації; підвищення проникності судин (наприклад, при хворобі Верльгофа); стан шоку; загроза абортів.

Гепарин не можна застосовувати: пацієнтам, які вжили високі дози алкоголю; у вигляді

внутрішньом'язових ін'єкцій; при гострих і хронічних лейкозах; апластичних і гіпопластичних анеміях; при гострій аневризмі серця та аорти; в ході проведення операцій на головному або спинному мозку, очному яблуці, вухах; після проведення хірургічних операцій на ділянках, де розвиток кровотечі є небезпечним для життя пацієнта; при цукровому діабеті, при проведенні епідуральної анестезії в ході пологів. Пацієнтам, яким застосовують гепарин з лікувальною метою, при проведенні планових хірургічних операцій протипоказана провідникова анестезія, оскільки застосування гепарину у рідкісних випадках може спричинити епідуральні або спинномозкові гематоми, у результаті чого може розвинутися тривалий або необоротний параліч.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти (дикумарин) та антитромбоцитарні лікарські засоби (ацетилсаліцилова кислота, дипіридамо́л) слід відмінити не менше як за 5 днів перед будь-яким хірургічним втручанням, оскільки вони можуть посилити схильність до кровотечі в ході операції або в післяопераційний період.

Антикоагулянти прямої та непрямой дії посилюють дію гепарину. Одночасне застосування аскорбінової кислоти, антигістамінних лікарських засобів та лікарських засобів дигіталісу, тетрациклінів, нікотину, нітрогліцерину, кортикотропіну, тироксину може пригнічувати антикоагулянтну дію лікарського засобу. Засоби, що зменшують агрегацію тромбоцитів (ацетилсаліцилова кислота, декстрин, фенілбутазон, ібупрофен, метиндол, дипіридамо́л, гідроксихлорохін, фібринолітики, аскорбінова кислота, алкалоїди ріжків, індометацин, сульфінпіразон, пробенецид, цефалоспори́ни, кеторолак, епопростенол, клопидогрель, тиклопідин, стрептокіназа, внутрішньовенне введення пеніцилінів, етакринової кислоти, цитостатиків), при одночасній терапії з гепарином можуть спричиняти крововиливи, тому їх необхідно застосовувати дуже обережно. Ризик крововиливів також підвищується при комбінованій терапії гепарину з ульцерогенними, імунодепресивними та тромболітичними препаратами.

Гепарин може витіснити фенітоїн, хінідин, пропранолол, бензодіазепіни та білірубін з місць зв'язування з білками плазми крові. При одночасному застосуванні лужні лікарські засоби, енаприлат, трициклічні антидепресанти можуть зв'язуватися з гепарином, що призводить до взаємного зниження ефективності.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи ангіотензину II: можливий розвиток гіперкаліємії.

Алкоголь: одночасне вживання спиртних напоїв може значно підвищити ризик розвитку кровотеч.

Небезпека також підвищується при одночасному застосуванні гепарину з ульцерогенними, імунодепресивними та тромболітичними лікарськими засобами.

Вплив на результати лабораторних досліджень: хибне збільшення рівня загального тироксину і трийодтироніну. Хибнопозитивний результат тесту для діагностування метаболічного ацидозу та гіпокальціємії (у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі). Пригнічення хромогенних лізат тестів на виявлення ендотоксинів. Гепарин може впливати на визначення аміноглікозидів за допомогою імуноферментного аналізу.

Особливості застосування.

При призначенні гепарину з лікувальною метою забороняється вводити лікарський засіб внутрішньом'язово. Слід уникати біопсій, епідуральних анестезій та діагностичних люмбальних пункцій.

З обережністю застосовувати пацієнтам, у яких в анамнезі відзначалися реакції гіперчутливості до низькомолекулярних гепаринів.

Кількість тромбоцитів слід визначати перед початком лікування, у 1-й день лікування та через 3-4 дні впродовж усього періоду лікування гепарином, особливо між 6 та 14 днем після початку лікування. Раптове зниження кількості тромбоцитів потребує негайної відміни лікарського засобу, а також подальшого дослідження з метою уточнення етіології тромбоцитопенії. При підозрі на гепариніндуковану тромбоцитопенію типу I або II лікування гепарином слід припинити.

При переході з терапії гепарином на застосування непрямих антикоагулянтів гепарин слід відмінити лише тоді, коли непрямі антикоагулянти забезпечать збільшення протромбінового часу до терапевтичних меж не менше 2 днів поспіль.

За винятком низькодозового режиму введення, перед початком терапії завжди слід проводити коагуляційні тести.

З великою обережністю гепарин призначають пацієнтам із захворюваннями, під час яких збільшений ризик виникнення кровотеч (наприклад, при артеріальній гіпертензії).

З метою запобігання значній гіпокоагуляції потрібно зменшити дозу гепарину, не збільшуючи інтервалів між ін'єкціями.

Під час застосування гепарину рекомендується контролювати гематологічні показники, а також спостерігати за клінічним станом пацієнта, особливостями розвитку геморагічних ускладнень.

Лікарський засіб містить спирт бензиловий як допоміжну речовину, у зв'язку з чим його не слід застосовувати недоношеним дітям та новонародженим. Спирт бензиловий може спричинити токсичні та алергічні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років.

Відміну лікарського засобу слід проводити поступово.

У пацієнтів віком від 60 років гепарин може спричиняти геморагії, особливо у жінок, та у пацієнтів із порушенням функцій нирок.

Пацієнти, чутливі до білків тваринного походження, можуть бути чутливими і до гепарину.

При підозрі на реакцію гіперчутливості за кілька хвилин до введення повної дози слід повільно внутрішньовенно ввести розведену пробну дозу 1000 МО.

Застосування гепарину потребує обережності в післяопераційний та післяпологовий періоди впродовж перших 3-8 діб (за винятком операцій на кровоносних судинах і у тих випадках, коли гепаринізація необхідна за життєвими показаннями). Особливої обережності слід дотримуватися впродовж 36 годин після пологів.

У хворих на артеріальну гіпертензію слід контролювати артеріальний тиск.

У пацієнтів із цукровим діабетом, нирковою недостатністю, метаболічним ацидозом, підвищеною концентрацією калію у крові або тих, хто застосовує препарати калію, під час застосування лікарського засобу рекомендується часто контролювати рівень калію у крові, зважаючи на збільшену небезпеку розвитку гіперкаліємії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Гепарин не протипоказаний у період вагітності. Лікарський засіб не проникає через плаценту. Хоча гепарин не проникає у грудне молоко, застосування його матерям, які годують груддю, в окремих випадках спричиняло швидкий (впродовж 2-4 тижнів) розвиток остеопорозу та пошкодження хребта. Доцільність застосування лікарського засобу вирішується індивідуально з урахуванням співвідношення користь для матері/ризик для плода.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає даних щодо впливу гепарину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначати у вигляді струминних або переривчастих внутрішньовенних чи підшкірних ін'єкцій. Перед призначенням лікарського засобу потрібно визначити час згортання крові, тромбіновий та активований парціальний тромбопластиновий час, кількість тромбоцитів. Для розведення гепарину використовувати тільки 0,9 % розчин натрію хлориду.

Дорослим при гострому тромбозі лікування розпочинати з внутрішньовенного введення 10000-15000 МО гепарину, контролюючи згортання венозної крові, тромбіновий та активований парціальний тромбопластиновий час. Після цього по 5000-10000 МО гепарину вводити внутрішньовенно кожні 4-6 годин. При цьому адекватною вважається доза гепарину, при якій час згортання крові подовжується у 2,5-3 рази, а активований парціальний тромбопластиновий час – у 1,5-2 рази.

Для профілактики гострого тромбозу гепарин вводити підшкірно по 5000 МО кожні 6-8 годин. При першій фазі синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) у дорослих гепарин призначати підшкірно тривалий час у добовій дозі 2500-5000 МО під контролем тромбінового часу. За 1-2 доби до відміни гепарину добову дозу поступово знижувати.

Під час операції на відкритому серці з підключенням апарату екстракорпорального кровообігу пацієнтам вводити гепарин у початковій дозі не менше 150 МО на 1 кг маси тіла. Коли процедура триває менше 60 хвилин, призначати дозу 300 МО/кг, а коли процедура триває більше 60 хвилин, призначати - 400 МО/кг.

З профілактичною метою гепарин вводити підшкірно у дозі 5000 МО за 2 години до операції,

потім по 5000 МО кожні 6-8 годин впродовж 7 днів.

Як доповнення до стрептокінази по 5000 МО 3 рази на добу або 10000-12500 МО 2 рази на добу може бути показаний при підвищеному ризику розвитку тромболітичних ускладнень у хворих:

- при повторному інфаркті міокарда;
- з постійною формою мерехтіння передсердь з емболізацією.

При гострому коронарному синдромі (нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда) спочатку струминно внутрішньовенно вводити 5000 МО гепарину, потім перейти на внутрішньовенне краплинне введення лікарського засобу зі швидкістю 1000 МО/год. Швидкість інфузії необхідно підбирати таким чином, щоб впродовж перших 2-3 діб підтримувати активований парціальний тромбопластиновий час на рівні у 1,5-2 рази більший, ніж його нормальний показник.

Дітям призначати гепарин за такою схемою: початкова доза становить 50 МО/кг (внутрішньовенна ін'єкція/інфузія), підтримуюча доза – 100 МО/кг кожні 4 години. Середня добова доза для дітей становить 300 МО/кг.

Немовлятам призначати від 2 до 10 МО/кг/год внутрішньовенно (постійно або переривчасто). Підшкірно немовлятам гепарин вводити у добовій дозі 200-300 МО/кг, розподіляючи її на 4-6 ін'єкцій.

У всіх випадках при застосуванні гепарину на 1-3-й дні до його відміни призначати непрямі антикоагулянти.

Діти. Лікарський засіб застосовувати дітям відповідно до маси їхнього тіла. Не застосовувати недоношеним дітям та новонародженим. Лікарський засіб містить спирт бензиловий, який може спричинити розвиток алергічних реакцій, у тому числі токсичних, у дітей віком до 3 років.

Передозування.

Тяжкі геморагічні ускладнення, кровотечі. Залежно від тяжкості геморагічного ускладнення слід або зменшити дозу гепарину, або відмінити його. Якщо після відміни гепарину кровотеча продовжується, внутрішньовенно вводити антагоніст гепарину – протаміну сульфат (або хлорид) (1 мл протаміну сульфату нейтралізує 100 МО гепарину). Впродовж 90 хв. після внутрішньовенного введення гепарину вводити 50 % розрахованої дози протамінсульфату, 50 % дози – у наступні 3 години.

При індивідуальній несприйнятливості та появі алергічних ускладнень гепарин відмінюють негайно і призначають десенсибілізуючі засоби. У разі необхідності продовження антикоагулянтної терапії застосовують антикоагулянти непрямої дії.

Побічні реакції.

До найбільш розповсюджених побічних реакцій належать: крововиливи, підвищення рівня

печінкових ферментів, оборотна тромбоцитопенія та різні дерматологічні порушення. Також повідомлялося про поодинокі випадки генералізованих алергічних реакцій, некрозу шкіри та пріапізму.

З боку системи крові: тромбоцитопенія I типу; II типу; епідуральні та спинномозкові гематоми, геморагії, гематурія, кровоточивість ясен, носові кровотечі, крововиливи в нирки, надниркові залози, кровохаркання.

З боку психіки: депресія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

З боку травної системи: нудота, блювання, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтрансферази та гіперліпідемія (дані порушення є оборотними і зникають при відміні препарату).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання (еритематозні, макулопапульозні), кропив'янка, свербіж, свербіж і печіння у ділянці шкіри стоп, некроз шкіри, мультиформна еритема, алопеція.

З боку опорно-рухового апарату: остеопороз, демінералізація кісток.

З боку статевої системи: пріапізм.

З боку імунної системи: шкірні висипання, кон'юнктивіт, слъозотеча, риніт, бронхоспазм, астма, тахіпное, ціаноз, кропив'янка, алергічний ангіоспазм у кінцівках, анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок.

З боку ендокринної системи та метаболізму: гіпоальдостеронізм, метаболічний ацидоз, гіперкаліємія, підвищення рівня тироксину, зниження рівня холестерину, підвищення рівня глюкози в крові.

З боку серцево-судинної системи: крововиливи та гематоми у будь-якому органі чи системі органів (підшкірні, внутрішньом'язові, заочеревинні, носові, внутрішньокишкові, шлункові, маткові).

Реакції у місці введення: у місці ін'єкцій, особливо при порушенні техніки введення, можливі дрібні крововиливи (підшкірні та в слизовій оболонці, внутрішні), подразнення, виразки, болючість, крововиливи, гематоми та атрофія у місцях ін'єкції.

Інші: нежить, гарячка, нездужання.

Тромбоцитопенія як ускладнення терапії гепарином виникає у 6 % хворих. Вона може виникнути як прямий наслідок агрегації тромбоцитів під дією гепарину або внаслідок імунної реакції, коли антитіло вражає тромбоцити та ендотелій. Реакції першого типу, як правило, проявляються у легкій формі і зникають після припинення терапії, а реакції другого типу мають тяжкий характер. Внаслідок тромбоцитопенії можуть з'являтися некрози шкіри і тромбози в артеріях («білий тромб»), які супроводжуються рецидивом венозних тромбоемболій, розвитком гангрени, інфаркту міокарда, інсульту. При появі тяжкої тромбоцитопенії (зниження кількості тромбоцитів у 2 рази від початкової кількості) необхідно припинити застосування

гепарину.

Може спостерігатися підвищення активності трансаміназ (АЛТ і АСТ), рівнів вільних жирних кислот і тироксину; оборотна затримка калію.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Гепарин не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному контейнері або шприці у зв'язку з можливою преципітацією.

Добутаміну гідрохлорид і гепарин не дозволяється змішувати та вводити внутрішньовенно разом, оскільки утворюються хелатні комплекси.

Упаковка. По 2 мл, 4 мл або 5 мл у флаконі; по 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю фірма «Новофарм-Біосинтез».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 11700, Житомирська обл., Звягельський р-н, місто Звягель, вул. Житомирська, будинок 38.