

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕПАРИН-БІОЛІК (HEPARIN-BIOLIK)

Склад:

діюча речовина: гепарин;

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.

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 препарату. Білки плазми крові при концентрації гепарину 2 МО/мл крові зв'язують до 95 % препарату, при більш високих концентраціях – менше. Гепарин частково метаболізується у печінці. Близько 20 % виявляється у сечі у 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 і артерій, судин мозку, очей, І фаза синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, постійна форма мерехтіння передсердь з емболізацією);

- 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;

- 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 легенів (кровохаркання) або нирок (гематурія); повторні кровотечі в анамнезі, незалежно від локалізації; підвищення проникності судин (наприклад, при хворобі Верльгофа); стан шоку; загроза аборту.

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; під час проведення операцій на головному або спинному мозку, очному яблуку, вухах; після проведення хірургічних операцій на ділянках, де розвиток кровотечі є небезпечним для життя пацієнта; при цукровому діабеті, при проведенні епідуральної анестезії під час пологів. Пацієнтам, яким застосовують гепарин з лікувальною метою, при проведенні планових хірургічних операцій протипоказана провідникова анестезія, оскільки застосування гепарину у рідкісних випадках може викликати 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 препарати (ацетилсаліцилова кислота, дипіридамо́л) слід відмінити не менше як за 5 днів перед будь-яким хірургічним втручанням, оскільки вони можуть посилити схильність до кровотечі під час операції або в післяопераційний період.

Антикоагулянти прямої та непрямої дії посилюють дію гепарину. Одночасний прийом аскорбінової кислоти, антигістамінних препаратів та препаратів дигіталісу, тетрациклінів, нікотину, нітрогліцерину, кортикотропіну, тироксину може пригнічувати антикоагулянтну дію препарату. Засоби, що зменшують агрегацію тромбоцитів (ацетилсаліцилова кислота, декстрин, фенілбутазон, ібупрофен, метиндол, дипіридамо́л, гідроксихлорохін, фібринолітики, аскорбінова кислота, алкалоїди ріжків, індометацин, сульфінпіразон, пробенецид, цефалоспорини, кеторолак, епопростенол, клопідогрель, 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 ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), 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 метаболічний ацидоз та гіпокальціємія (у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі). Пригнічення хромогенних лізатних тестів на виявлення ендотоксинів. Гепарин-Біолік може впливати на визначення аміноглікозидів за допомогою імуноферментного аналізу.

Особливості застосування.

При призначенні гепарину з лікувальною метою забороняється вводити препарат 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 перший день лікування і через 3–4 дні протягом усього періоду призначення гепарину (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 прийом непрямих антикоагулянтів гепарин 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.

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

Відміна препарату повинна проводитися поступово.

У пацієнтів віком від 60 років (особливо у жінок) та у пацієнтів з порушенням функції нирок гепарин може спричиняти геморагії.

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

У хворих на артеріальну гіпертензію слід контролювати артеріальний тиск.

У пацієнтів з нирковою недостатністю, метаболічним ацидозом, підвищеною концентрацією калію у крові або тих, хто застосовує препарати калію, під час застосування препарату 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. Препарат не проникає через плаценту. Хоча гепарин не проникає у грудне молоко, застосування його матерям, які годують груддю, в окремих випадках спричиняло швидкий (протягом 2–4 тижнів) розвиток остеопорозу та пошкодження хребта. Доцільність застосування препарату 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 роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гепарин-Біолік 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-Біолік, контролюючи згортання венозної крові, тромбіновий та активований парціальний тромбопластиновий час. Після цього по 5000–10000 МО

Гепарину-Біолік вводити внутрішньовенно кожні 4–6 годин. При цьому адекватною вважається доза Гепарину-Біолік, 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-Біолік вводити підшкірно по 5000 МО кожні 6–8 годин. При першій фазі синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) у дорослих гепарин застосовувати підшкірно тривалий час у добовій дозі

2500–5000 МО під контролем тромбінового часу. За 1–2 доби до відміни Гепарину-Біолік добову дозу поступово знижувати.

Під час операції на відкритому серці з підключенням апарату екстракорпорального кровообігу пацієнтам вводити Гепарин-Біолік 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-Біолік вводити підшкірно у дозі 5000 МО за 2 години до операції, потім по 5000 МО кожні 6–8 годин протягом 7 днів.

Як доповнення до стрептокінази застосування по 5000 МО 3 рази на добу або 10000–12500 МО 2 рази на добу гепарину натрію може бути показане 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 лікарського засобу Гепарин-Біолік, потім перейти на внутрішньовенне краплинне введення препарату зі швидкістю 1000 МО/год. Швидкість інфузії необхідно підбирати таким чином, щоб протягом перших 2-3 діб підтримувати активований парціальний тромбoplastиновий час на рівні у 1,5-2 рази більше, ніж його нормальний показник.

Діти.

Дітям застосовувати Гепарин-Біолік 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 застосовувати 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-Біолік на 1-3 дні до його відміни призначати непрямі антикоагулянти.

Лікарський засіб застосовувати дітям відповідно до маси їх тіла. Не застосовувати недоношеним дітям та новонародженим. Можливий 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 лікарського засобу Гепарин-Біолік, або відмінити його. Якщо після відміни лікарського засобу Гепарин-Біолік кровотеча продовжується, внутрішньовенно вводять антагоніст гепарину - протаміну сульфат (або хлорид) (1 мл протаміну сульфату нейтралізує 100 МО гепарину). Протягом 90 хв після внутрішньовенного введення розчину Гепарин-Біолік вводять 50 % розрахованої дози протаміну сульфату, 50 % дози - у наступні 3 години.

При індивідуальній несприйнятливості та появі алергічних ускладнень Гепарин-Біолік відмінюють негайно і призначають десенсибілізуючі засоби. За 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.

Психічні порушення: депресія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

З боку травного тракту: 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: висипи (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 статевий системи: пріапізм.

З боку імунної системи: шкірні висипи, кон'юнктивіт, слъзотеча, 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: в місці ін'єкцій, особливо при порушенні техніки введення, можливі дрібні крововиливи (підшкірні та в слизовій оболонці, внутрішні), подразнення, виразки, болючість, крововиливи, гематоми та атрофія.

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 гангрені, 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-Біолік 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 5 мл у флаконі; по 5 флаконів у пачці або по 5 флаконів у блістері, по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «БІОЛІК ФАРМА».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Місцезнаходження юридичної особи:

Україна, 61070, Харківська обл., місто Харків, Помірки, будинок 70.

Адреса місця провадження діяльності:

Україна, 61070, Харківська обл., місто Харків, Помірки-70, будинок б/н.