

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HEPARINĂ GALENIKA 5000 UI/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține 5000 UI heparină sodică.

O fiolă a 1 ml conține 5000 UI heparină sodică

O fiolă a 5 ml conține 25000 UI heparină sodică

Excipienți cu efect cunoscut: metil p-hidroxibenzoat 0,85 mg/ ml, propil p-hidroxibenzoat 0,15 mg/ ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Heparina este indicată la adulți, adolescenți și copii pentru:

- Tratamentul trombozei venoase profunde, embolismului pulmonar, anginei pectorale instabile, bolii ocluzive arteriale periferice acute;
- Profilaxia trombozei murale după infarctul miocardic;
- Hemodializă, circulația extracorporală, ca anticoagulant.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Doza se adaptează în funcție de rezultatele testelor biologice obișnuite în supravegherea heparinoterapiei.

Doza necesară se administrează în perfuzie continuă sau se fracționează în mai multe injecții intravenoase la intervale de 2-4 ore.

Supravegherea tratamentului:

Deoarece răspunsul la heparină este variat, ceea ce semnifică risc de ineficacitate sau de accidente hemoragice, este necesar controlul de laborator al coagulării sângelui. Timpul de tromboplastină parțial activat (APTT) trebuie menținut la valori de 1,5-2 ori mai mari, decât cele martor sau timpul de coagulare activat (ACT) trebuie menținut la valori de 2-3 ori mai mari, decât cele martor. În cazul injectării i.v. controlul sângelui se face înaintea fiecărei injecții intravenoase (în prima zi) sau la 2 ore după începerea perfuziei, apoi la fiecare 4 ore (la începutul tratamentului). Frecvența testelor de coagulare este în funcție de

necesitățile individuale; ele trebuie efectuate cel puțin o dată pe zi în decursul tratamentului mai frecvent la hipertensivi și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Pentru tratamentul trombozei venoase profunde, embolismului pulmonar, anginei pectorale instabile sau a bolii ocluzive acute arteriale periferice la adulți, se administrează o doză de 5000UI heparină intravenos *în bolus*, urmată de perfuzie venoasă continuă cu 1000-2000 UI/oră heparină. Alternativ, se pot administra 5000 -10000 UI heparină intravenoasă la fiecare 4-6 ore, însă administrarea continuă a heparinelor utilizând seringă automată (inectomatul) este superioară terapeutic, administrării intermitente prin injecții. Monitorizarea de laborator este necesară și este bazată pe determinarea timpului de tromboplastină parțial activat (APTT), la 4-6 ore după inițierea tratamentului. Valorile APTT trebuie să fie menținute la valori de 1,5 – 2,5 ori mai mari față de valorile de control (martor).

În *bypass-ul cardiopulmonar* se administrează 300 UI/kg intravenos, ajustat ulterior în funcție de timpul de coagulare activat (ACT), ale cărui valori vor fi menținute în limita de 400-500 secunde.

În *hemodializă*, doza inițială de heparină este 1000-5000 UI, urmată de 1000-2000 UI/oră, cu menținerea timpului de coagulare mai mare de 40 minute.

Copii și adolescenți

Pentru tratamentul copiilor se administrează o doză intravenoasă de 50UI/kg în bolus, urmată de perfuzia venoasă continuă a 15-25 UI /kg/oră sau injectarea intravenoasă a 100 UI/kg la 4 ore.

Mod de administrare

Heparina 5000 UI/ml soluție injectabilă este destinată numai administrării intravenoase. Heparina nu se va amesteca în perfuzie/injecție intravenoasă cu nici un alt medicament injectabil.

Cantitatea de heparină rămasă neutilizată după deschiderea fiolei nu se mai folosește ulterior.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la heparină sau la excipienți
- Leziuni organice cu risc de sângerare.
- Hemofilie sau alte tulburări hemoragice
- Trombocitopenie (inclusiv trombocitopenia indusă de heparină)
- Ulcer peptic activ
- Hemoragie cerebrală recentă
- Hipertensiune arterială severă
- Afecțiuni severe ale ficatului (inclusiv varice esofagiene)
- Traume recente sau operații implicând ochii, urechile sau sistemul nervos central și la femei cu risc de avort
- Endocardită bacteriană acută
- Diabet zaharat, tulburări metabolice (acidoză metabolică), dezechilibru al electroliților (valori crescute ale potasiului).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Timpul de coagulare este prelungit imediat după dozarea heparinei până la 6 ore după administrarea intravenoasă. Heparina nu trebuie să fie administrată prin injecție intramusculară din cauza posibilității crescute de dezvoltare a hematoamelor.

Pacienții tratați ambulator trebuie atenționați asupra riscului unei hemoragii legate de posibile traumatisme. Se recomandă evitarea manevrelor ce pot leza vasele de sânge, cu excepția injecțiilor intravenoase stricte. Se vor evita injecțiile intravenoase discontinue la pacienții cu insuficiență hepatică, renală, hipertensiune arterială și în bolile vasculare retiniene.

Heparina poate produce trombocitopenia, fie printr-un efect direct de activare moderată a trombocitelor, după doze mari de heparină i.v. (tip I), fie datorită mecanismelor imunologice, independent de

doza și de calea de administrare, în trombocitopenia de tip II, cu potențial de dezvoltare a complicațiilor letale de tip tromboembolic.

Tipul I de trombocitopenie este acut, în mod normal o scădere moderată a numărului de trombocite producându-se într-un interval de 1 până la 4 zile de la inițierea terapiei și este reversibil după terminarea tratamentului. Tipul II de trombocitopenie este mai grav, însoțit de o scădere mare a numărului de trombocite și de obicei se produce după 7 până la 11 zile de la inițierea terapiei. Debutul său poate fi mai rapid la pacienții expuși în prealabil la heparină. Numărul trombocitelor trebuie să fie măsurat înainte de inițierea terapiei și apoi de două ori pe săptămână în timpul terapiei. Heparina trebuie să fie întreruptă imediat la cei care dezvoltă trombocitopenie, urmând a se iniția un tratament anticoagulant alternativ, non-heparinic, de tipul inhibitorilor direcți ai trombinei.

Heparina poate inhiba secreția adrenală de aldosteron și astfel să conducă la hiperpotasemie, în special la pacienții care suferă de diabet, insuficiență renală, acidoză metabolică, concentrație crescută a potasiului în sânge și la aceia care utilizează diuretice care economisesc potasiul, precum spironolactonă și triamteren. Se pare că riscul de hiperpotasemie este mărit de terapia prelungită, dar hiperpotasemia este de obicei reversibilă. La acești pacienți, înainte de inițierea terapiei cu heparină, ar trebui măsurată concentrația potasiului plasmatic, și monitorizată în mod obișnuit, în special la cei cărora li se administrează heparină pe o perioadă mai mare de 7 zile.

La pacienții care vor fi supuși la anestezie epidurală/spinală sau la puncție medulară, administrarea profilactică a heparinei poate produce foarte rar hematom epidural sau spinal, din cauza căruia se poate dezvolta paralizie prelungită sau permanentă.

Riscul este mărit în timpul utilizării cateterului pentru anestezia spinală sau epidurală și/sau în timpul administrării concomitente a medicamentelor care au influență asupra hemostazei, cum ar fi medicamentele anti-inflamatorii nesteroidiene, inhibitorii agregării plachetare sau anticoagulante.

Intervalul între administrarea ultimei doze profilactice de heparină și montarea/înlocuirea cateterului spinal, este stabilit în funcție de particularitățile pacientului și ale medicamentului. Dozele următoare vor fi administrate la interval de cel puțin 4 ore. Readministrarea heparinei se va relua după procedura chirurgicală.

Rezistența la heparină

Rezistența la heparină este definită ca răspunsul inadecvat la heparină la o doză standard pentru a obține un target terapeutic la aproximativ 5-30% din pacienți.

Factorii predispozanți pentru apariția rezistenței la heparină, includ:

- Activitatea antitrombinei III mai mică de 80% comparativ cu normalul.

Scăderea activității antitrombinei III poate fi ereditară sau mai frecvent dobândită (secundară după terapia cu heparină în principalele boli hepatice, sindrom nefrotic, by-pass cardiopulmonar, coagulare intravasculară diseminată sau iatrogenă, de exemplu: aprotinin, estrogeni sau nitroglicerina).

- Pacienții cu valori normale sau mai mari ale valorilor antitrombinei III:

- afecțiuni cu potențial tromboembolic;
- clearance crescut la heparină.

- Valori crescute ale heparinei legate de factorul VIII, Von Willebrand, fibrinogen, factorul 4 plachetar sau histidină:

- infecții active (sepsis sau endocardită);
- contrapulsăția intra-aortică cu balon pre-intervenție chirurgicală;
- trombocitopenie;
- vârsta înaintată;
- albuminemia ≤ 35 g/dl;
- hipovolemie relativă.

Rezistența la heparină poate apărea la pacienți cu leziuni maligne, pe perioada sarcinii și post-partum.

Metil p-hidroxibenzoatul și propil p-hidroxibenzoatul pot provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm.

Pacienții alergici la proteine animale (porc, vită, etc.) pot fi alergici la heparina de origine animală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acțiunea anticoagulantă a heparinei poate să fie crescută de medicamente care afectează funcționarea trombocitelor și a sistemului de coagulare, de exemplu: antiagregante plachetare, trombolitice, salicilați, medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene, antagoniști ai vitaminei K, dextransii și proteina C activată. Dacă vreuna din aceste combinații este necesară, pacientul va fi monitorizat clinic și biologic.

Administrarea concomitentă cu heparina a inhibitorilor de enzimă de conversie ai angiotensinei I, precum enalapril sau blocanții receptorilor angiotensinei II, cum ar fi, losartan sau valsartan, pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, cresc riscul producerii hiperpotasemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datorită efectului hemoragic cunoscut este necesară precauție atunci când heparina se administrează femeilor însărcinate, deoarece se poate produce sângerare utero-placentară în special în timpul nașterii.

Dacă va fi utilizată anestezia epidurală, tratamentul cu heparină trebuie să fie întrerupt. Heparina poate reduce densitatea osoasă la utilizarea îndelungată în timpul sarcinii.

Heparina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu heparină.

Alăptarea

Heparina nu trece prin placentă și nu este excretată în laptele matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai frecvent la pacienții care au primit heparină în studiile clinice sunt enumerate mai jos sub forma clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și ca frecvență absolută. Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- *Tulburări vasculare:*
Frecvente: hemoragii (melenă, hematurie, echimoze), embolism, hematoame, tromboză venoasă profundă.
- *Tulburări hematologice și limfatice*
Frecvente: trombocitopenie
- *Tulburări ale sistemului imunitar:*
Rare: reacție anafilactică și șoc anafilactic
- *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*
Frecvente: erupție buloasă
Mai puțin frecvente : urticarie

Foarte rare: necroză cutanată

- *Tulburări metabolice și de nutriție:*
Frecvente : hiperpotasemie
Mai puțin frecvente: hipocalcemie, hipertrigliceridemie
- *Tulburări endocrine:*
Foarte rare: insuficiență suprarenală
- *Tulburări cardiace:*
Rare: tamponadă cardiacă, hemopericard, sindrom de QT prelungit.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În cazul sângerărilor minore, după supradozaj, este suficientă întreruperea administrării heparinei, în timp ce în cazul sângerărilor mai grave, excesul de heparină este neutralizat de către sulfatul de protamină (1 mg de sulfat de protamină pentru fiecare 80-115 UI de heparină).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici. Grupul heparinei, codul ATC: B01AB01

Mecanism de acțiune

Heparina inhibă coagularea sângelui *in vitro* și *in vivo* prin cuplarea cu antitrombina III (AT-III) care inhibă în mod natural activitatea factorilor de coagulare (serin proteaze) XIIa, XIa, Xa, IXa și trombina (IIa).

Efecte farmacodinamice

Heparina este un anticoagulant fiziologic. Heparina nu poate descompune cheagul de sânge produs, dar prin prevenirea răspândirii cheagurilor ajută la dezintegrarea lor sub acțiunea enzimelor fibrinolitice naturale. Are efect asupra funcționării trombocitelor, inhibă formarea cheagurilor de fibrină stabile și are un efect antilipidemic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Heparina nu este activă pe cale orală (moleculele sunt polare și sunt digerate în tubul digestiv).

Distribuție

După administrarea intravenoasă, heparina este în mod extensiv legată de proteinele din plasmă. Volumul aparent de distribuție este mic – 0,0581/kg. Concentrațiile plasmatice realizate de dozele uzuale sunt de 0,2-0,5 UI/ml. Timpul de înjumătățire după injectarea i.v. a unor doze de 25 UI/Kg, 75-100UI/Kg și a 400UI/kg este de 30 minute, 60 minute, respectiv 152 minute.

Metabolizare

Heparina este metabolizată în ficat și metaboliții inactivi sunt eliminați în urină.

Eliminare

Heparina nu trece prin placentă și nu este distribuită în lapte. Durata de eliminare depinde de doză și de calea de administrare, variind de la 1 la 6 ore. Poate fi prelungită în cazul afecțiunilor renale, scăzută la pacienții cu embolism pulmonar și poate să fie crescută sau scăzută la pacienții cu tulburări ale ficatului. Heparina este absorbită în mod special de către sistemul reticuloendotelial.

Este excretată în urină în principal sub formă de metaboliți, deși după administrarea de doze mari, până la 50% din medicament, poate fi excretat fără a fi modificat.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Pentru gama dozelor terapeutice cinetica relației doză-efect este non-liniară – intensitatea și durata efectului anticoagulant cresc disproporționat la doze mari.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metil p-hidroxibenzoat (E 218)

Propil p-hidroxibenzoat (E 216)

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Heparina nu trebuie să fie amestecată cu alte medicamente sub formă de soluții, cum ar fi unele antibiotice, hidrocortizon, fenotiazide, analgezice opioide și unele antihistaminice.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă tip I, incoloră, a 1 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă tip I, incoloră, a 5 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Medicamentul este de uz spitalicesc.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Galenika International Kft.
2040 Budaörs, Baross utca 165/3., Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12174/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022