

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Heparină Sodică Panpharma 5000 UI/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 5 ml cu soluție injectabilă conține heparină sodică 25000 UI.

Excipienți cu efect cunoscut: alcool benzilic 50 mg per flacon, sodiu 27 mg per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aceasta este o heparină standard, nefracționată.

Indicațiile terapeutice sunt următoarele:

Tratament curativ:

- tromboză venoasă profundă constituită și embolie pulmonară, în fază acută,
- infarct miocardic acut, cu sau fără undă Q și angină pectorală instabilă,
- embolie arterială extracerebrală,
- anumite cazuri de coagulopatie.

Profilaxie

- prevenirea accidentelor tromboembolice arteriale în caz de cardiopatie cu potențial emboligen, terapie endovasculară și chirurgie vasculară arterială,
- prevenirea coagulării sângelui în circulația extracorporală și în circuitul extrarenal de dializă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Concentrația acestei heparine este de 5000 U.I./ml. Nu toate heparinele au aceeași concentrație, prescripția trebuie să precizeze concentrația exprimată în U.I.

Tratament curativ

Prevenirea accidentelor tromboembolice arteriale în caz de cardiopatie emboligenă.

- Schema de administrarea recomandată excluzând coagulopatia:

Heparina trebuie administrată în perfuzie intravenoasă continuă utilizând o seringă automată sau o pompă de perfuzie. Pentru a se realiza la începutul tratamentului o heparinemie eficace se poate administra inițial o doză de 50 U.I./kg *in bolus* pe cale intravenoasă.

Doza inițială este de 20 U.I./ Kg și oră.

Doza de heparină trebuie adaptată în funcție de rezultatele controalelor biologice.

- Coagulopatii: doza administrată este în general scăzută, în concordanță cu riscul de hemoragie.

Monitorizarea biologică

Trebuie să fie realizată cel puțin odată pe zi. Prima prelevare trebuie făcută la 6 ore de la începutul tratamentului. Recoltările ulterioare trebuie efectuate la 4 - 6 ore după fiecare modificare a dozei.

Poate fi utilizat în funcție de caz:

- timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) care trebuie să aibă o valoare cuprinsă între 1,5 și 3,5 din valoarea normală, în funcție de sensibilitatea reactivilor utilizați (așa cum sunt definiți de laborator),
- activitatea anti-Xa (heparinemia), care este un test specific. Acesta trebuie să fie între 0,2 și 0,6 U.I./ml. Acest test este preferat în caz de valori anormale ale aPTT, la pacienții din reanimare și în caz de sindrom inflamator sever.

Relația între heparină și anticoagulantele orale

De câte ori este posibil, anticoagulantele orale se introduc între a treia zi de tratament, în așa fel încât durata totală a heparinoterapiei să nu depășească 7 -10 zile.

În concordanță cu perioada de latență care precede instalarea efectului deplin al anticoagulantelor orale, administrarea heparinei se întrerupe numai când valoarea INR se menține 2 zile consecutive în intervalul terapeutic dorit. Aceasta variază în funcție de patologia tratată.

În cursul acestei perioade, supravegherea aPTT este în mod special importantă pentru a se evita riscul de hemoragie.

Prevenirea accidentelor tromboembolice arteriale în caz de terapie endovasculară și chirurgie vasculară arterială.

Prevenirea coagulării sângelui în circulația extracorporeală și circuitele pentru dializă extrarenală.

În aceste situații, dozele și supravegherea biologică sunt în funcție de fiecare situație clinică.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

A nu se injecta intramuscular

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la heparină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Antecedente sau suspiciune de trombocitopenie imună indusă de heparină, derivați ai acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică;
- Diateze hemoragice;
- Hemoragie intracerebrală;
- Accident vascular cerebral ischemic în fază acută, cu sau fără tulburări de conștiență; primele 72 de ore după un accident vascular de origine embolică;
- Ulcer gastric sau duodenal activ;
- Alte leziuni organice cu risc de sângerare;
- Endocardita bacteriană acută;

- Hipertensiune arterială severă necontrolată;
- Anestezie loco-regională (rahidiană, peridurală), în cadrul procedurilor chirurgicale electivă
- Prematuri sau nou-născuți (conține alcool benzilic)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul administrării pe aceeași linie de perfuzie cu soluția de glucoză 5%, eficacitatea medicamentului poate fi redusă. Această situație nu a fost observată în cazul soluției saline 0,9%.

Număratoarea trombocitelor trebuie efectuată înaintea începerii tratamentului, în prima zi de tratament cu heparină și la intervale scurte în timpul tratamentului. Dacă survine, trombocitopenia apare de obicei între a 5-a și a 21-a zi de la începerea tratamentului. Dacă numărul trombocitelor este scăzut semnificativ (30 până la 50% din valoarea inițială), trebuie întrerupt imediat tratamentul.

Aceste cazuri reprezintă o indicație pentru investigare în vederea confirmării prezenței trombocitopeniei imune (tip II) indusă de heparină. Dacă aceasta se confirmă atunci pacientul trebuie informat că, în viitor, nu trebuie să urmeze nici un tratament cu heparină (inclusiv cu greutate moleculară mică).

La pacienții care primesc heparină pentru afecțiuni tromboembolice sau la pacienții care dezvoltă complicații tromboembolice determinate de trombocitopenia indusă de heparină, trebuie utilizați alți agenți antitrombotici diferiți de heparină.

Pacienții care dezvoltă trombocitopenia tip II indusă de heparină (sindromul trombusului alb) sunt neeligibili pentru hemodializă cu heparinizare.

Administrarea de heparină, asemănător altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudență în stările clinice cu risc crescut de sângerare, cum sunt: tulburările de hemostază, antecedente de ulcer peptic, accidentul vascular cerebral ischemic recent, retinopatia diabetică, alte afecțiuni vasculare corioretiniene, intervenția chirurgicală neurologică sau oftalmologică recentă.

Injecțiile intramusculare trebuie evitate în timpul tratamentului cu heparină. În mod similar, trebuie evitate puncțiile biopsice din diferite organe, infiltrațiile și puncțiile lombare în scop diagnostic.

Copii și adolescenți

Acest medicament conține aproximativ 27 mg de sodiu per flacon; acest lucru trebuie avut în vedere de către pacienții care urmează o dietă strictă cu conținut redus de sare.

Acest medicament conține aproximativ 50 mg de alcool benzilic per flacon și poate cauza reacții toxice și alergice la copii cu vârsta sub 3 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri nerecomandate:

- Acid acetilsalicilic în doze analgezice și antipiretice și, prin extrapolare alți salicilați (uz sistemic); determină creșterea riscului de hemoragii (inhibarea funcțiilor plachetare și agresiunea la nivelul mucoasei gastro-duodenale prin salicilați). Se va utiliza un analgezic antipiretic nesalicilic.
- AINS (sistemic); determină creșterea riscului de hemoragii (inhibarea funcțiilor trombocitelor și agresiunii la nivelul mucoasei gastro-duodenale prin antiinflamatoarele nesteroidiene). Dacă asocierea nu poate fi evitată, este obligatorie supravegherea clinică și biologică.
- Dextran 40 (parenteral); crește riscul de hemoragii (inhibarea funcțiilor trombocitelor prin dextran 40); dozele de heparină trebuie adaptate astfel încât să nu fie depășită o hipocoagulabilitate de 1,5 ori mai mare, în caz de asociere și după administrarea de dextran 40.

Asocieri care necesită precauție:

- Corticoizi (glucocorticoizi) cu excepția hidrocortizonului ca tratament substitutiv în boala Addison (sistemic și în anumite cazuri intramuscular, intraarticular, cutanat sau prin irigare rectală). Crește riscul de hemoragie ca urmare a corticoterapiei (mucoasă digestivă, fragilitate vasculară) în urma administrării heparinei în doze mari sau a tratamentului prelungit mai mult de 10 zile. Dacă asocierea nu poate fi evitată, se va intensifica supravegherea.
- Acidul acetilsalicilic utilizat în scop antiagregant pachetar, alte antiagregante plachetare (ticlopidină, clopidogrel, antagoniști ai receptorilor GP IIb/III a plachetari, dipiridamol). Posibilă creștere a riscului hemoragic. Este necesară supraveghere periodică.
- Trombolitice; este posibilă creșterea riscului de hemoragii. Este necesară supraveghere periodică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Heparina nu traversează bariera placentară. Până în prezent nu au fost semnalate malformații sau efecte fetotoxice la om.

Se impune prudență datorită riscului hemoragiei uteroplacentare, mai ales în timpul nașterii. În cazul efectuării anesteziei peridurale se recomandă întreruperea administrării heparinei.

Alăptarea

Heparina nu se excretă în laptele matern. Tratamentul cu heparină este permis în perioada alăptării.

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

Heparina nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Foarte frecvente >1/10

Frecvente >1/100 și <1/10

Mai puțin frecvente >1/1000 și <1/100

Rare >1/10000 și <1/1000

Foarte rare <1/10000

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt evenimentele hemoragice, creșterea reversibilă a nivelurilor enzimelor hepatice, trombocitopenia reversibilă și diverse reacții pe piele.

Au fost raportate cazuri izolate de reacții alergice generalizate, necroză a pielii și priapism.

• **Tulburări hematologice și limfatice**

Heparina poate cauza trombocitopenie fie prin efect direct, fie printr-un efect imunologic, cu producerea unui anticorp care determină agregare plachetară (vezi pct. 4.4). Efectul este reversibil după oprirea administrării medicamentului.

Frecvente: trombocitopenie de tip I

Rare: trombocitopenie de tip II, probabil de natură imunoalergică (vezi pct. 4.4)

În unele cazuri, trombocitopenia de tip II a fost însoțită de tromboză arterială sau venoasă.

• **Tulburări ale sistemului imunitar**

Rare: Reacții alergice de toate tipurile și gradele de severitate, cu diferite manifestări

Foarte rare: Reacții anafilactoide și șoc anafilactic

• **Tulburări metabolice și de nutriție**

Rare: Hipoaldosteronism. Produsele pe bază de heparină pot cauza hipoaldosteronism care, la rândul său, poate cauza creșterea potasiului plasmatic. Rareori, poate apărea hiperpotasemie semnificativă clinic, în special la pacienții cu insuficiență renală cronică și diabet zaharat (vezi pct. 4.4).

- **Tulburări vasculare**

Frecvente: Hemoragii

Hemoragiile pot afecta orice organ, în special în cazul administrării unor doze mari.

În unele cazuri, hemoragia a condus la deces sau invaliditate permanentă.

Au fost raportate cazuri foarte rare de hematom epidural sau spinal la pacienții care au primit heparină cu scop profilactic și la care s-a practicat anestezie spinală sau epidurală, sau puncție spinală (vezi pct. 4.4).

- **Tulburări hepatobiliare**

Frecvente: Creșterea nivelurilor transaminazelor, gama-GT, LDH și lipazei. Aceste creșteri sunt reversibile după oprirea administrării medicamentului.

- **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Mai puțin frecvente: Erupecii cutanate tranzitorii (diferite tipuri de erupecii, de exemplu eritematoase și maculopapulare), urticarie, prurit.

Rare: Necroză a pielii. Dacă apare această reacție, tratamentul trebuie oprit imediat.

De asemenea, a fost raportat un caz de eritem multiform.

- **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Mai puțin frecvente: Au fost raportate cazuri de osteoporoză aflată în legătură cu tratamentul pe termen lung cu heparină.

- **Tulburări ale aparatului genital și sânului**

Foarte rare: Priapism

- **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Frecvente: Reacții la locul de injectare; poate apărea iritația locală în cazul injectării subcutanate

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Supradozajul se manifestă printr-un efect anticoagulant excesiv, cu risc mare de hemoragii. Riscul hemoragic este proporțional cu gradul de hipocoagulabilitate și cu integritatea vasculară a fiecărui pacient.

Antidotul specific este sulfatul de protamină. Doza de sulfat de protamină variază în funcție de perioada de timp de la injectarea heparinei și momentul în care se impune neutralizarea acesteia.

100 UAH (1 mg) sulfat de protamină neutralizează 100 UI heparină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B01

Acțiunea anticoagulantă a heparinei este de tip fiziologic, imediată și de durată relativ scurtă. Inhibarea coagulării este consecința cuplării heparinei cu un cofactor, o α_2 -globulină plasmatică, antitrombina III. Complexul heparină-antitrombină III inactivează trombina și factorii activați X, XII, XI, IX. Cea mai sensibilă este trombina, urmează factorul Xa (activat).

Efectul anticoagulant al heparinei poate fi modificat de o serie de factori. Fibrina din componența cheagului de sânge leagă trombina și o poate proteja de inactivare prin complexul heparină-antitrombină III. Pentru inactivarea trombinei legată de fibrină sunt necesare concentrații de heparină de aproximativ 20 de ori mai mari decât pentru inactivarea trombinei libere. Aceasta explică de ce dozele curative, atunci când trombusul este constituit, sunt mai mari decât cele profilactice.

Heparina interferează cu diferite componente ale sistemului fibrinolitic, dar consecințele globale nu au practic implicații clinice.

Deoarece compoziția diferitelor preparate de heparină este diferită, aceasta se dozează obișnuit biologic. În mod obișnuit se consideră că 100 unități corespund la 1mg.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectare intravenoasă, o parte din moleculele de heparină administrată este neutralizată printr-o serie de factori (factor plachetar 4, proteine sanguine altele decât fibrinogenul, sistemul reticulo-endotelial) și eliminată prin captare celulară. Surplusul este eliminat prin rinichi. La dozele uzuale rinichii nu intervin în eliminarea heparinei. Heparina restantă este diluată la valori care variază în funcție de volumul plasmatic și în special hematocrit și se asociază cu cofactorul antitrombina.

Timpul de înjumătățire plasmatică al heparinei este dependent de doză și este de ordinul a 60 până la 120 minute la subiecții normali.

Acești diferiți parametri de neutralizare, de eliminare, de asociere cu cofactori variază de la un subiect la altul și la același subiect de la un moment la altul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric diluat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Heparina este incompatibilă cu multe preparate injectabile, cum ar fi unele antibiotice, analgezice opioide și unele antihistaminice.

Heparina nu trebuie administrată pe aceeași linie de perfuzie cu clorhidrat de dobutamină sau reteplază datorită riscului de precipitare.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a câte 5 ml soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Panpharma,
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7534/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2015