

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Heparin Léčiva 5000 IU/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sodná sůl heparinu 5 000 IU v 1 ml injekčního roztoku. Pomocné látky se známým účinkem: methylparaben.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý, maximálně slabě žlutě zbarvený injekční roztok, bez mechanických nečistot.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe a terapie všech forem trombóz a tromboembolií jakékoliv lokalizace v žilním a tepenném systému, především hluboké žilní trombózy, embolizace plic, zahájení antikoagulační léčby před aplikací perorálních antikoagulancií, u některých forem diseminované intravaskulární koagulopatie, kde riziko krvácení je relativně menší ve srovnání s příznivým vlivem na tvorbu mikrotrombů, některé formy infarktu myokardu (např. prevence systémové embolizace u velkých předních transmuralních infarktů s poruchou rytmu), prevence nestabilní anginy pectoris, iktu (opakované trombózy) a transientní ischemické ataky, prevence srážení krve během dialýzy a jiných zákroků s extrakorporálním oběhem, bypass koronárních artérií, perkutánní transluminární koronární angioplastika, doplněk k trombolytické terapii k zabránění reokluze otevřených cév, M. Kawasaki, příprava vzorků nesrážlivé krve pro laboratorní a transfúzní účely.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Heparin Léčiva injekce se aplikuje subkutánně a intravenózně. Intramuskulární podání se nedoporučuje pro možnost vzniku hematomu. Rovněž jiná léčiva se u heparinizovaných pacientů nemají podávat ve formě intramuskulárních injekcí. Dávky jsou individuální dle povahy onemocnění a dle stavu pacienta.

Subkutánní aplikace se používá hlavně v prevenci:

**Prevence tromboembolických chorob:** podává se s.c. v dávce 2-3krát 5 000 IU denně bez laboratorních kontrol. Účinek se zde sleduje klinicky, event. je možné pozorovat zlepšení orgánové perfúze (zvýšení diurézy, zvýšení pO<sub>2</sub> apod.). U pacientů s vyšším rizikem trombózy se však i při preventivním podání doporučují kontroly aPTT s případnou úpravou dávky tak, aby se jeho hodnota pohybovala v rozmezí 1,2-1,3 kontrol.

Při **léčbě akutní trombózy** s při subkutánním podání heparinu dávkování řídí v závislosti na velikosti aPTT odebraného uprostřed intervalu mezi injekcemi tak, aby se pohyboval v rozmezí 1,5-2,5 kontrol.

Případný přechod na perorální antikoagulační léčbu by měl být proveden tak, aby nedošlo k přerušení účinné antikoagulační léčby. Perorální preparát je proto podáván souběžně s heparinem a ten je vysazován až po dosažení terapeuticky účinných dávek perorálního antikoagulačního léčiva (vyžaduje obvykle 2-4 dny současného podávání).

Intravenózní podání:

Při zahájení **léčby tromboembolických chorob** spočívá standardně používaný postup v podání bolus 5 000-10 000 IU heparinu i.v. a v následné kontinuální infuzi cca 1 000 IU/hodinu. Jako nejvhodnější je však považováno úvodní dávkování u **dospělých a dětí** v závislosti na váze pacienta: 18-20 IU/kg tělesné hmotnosti za hodinu. Tato dávka se pak upravuje směrem nahoru nebo dolů dle kontrol aPTT tak, aby se jejich hodnota pohybovala mezi 1,5-2,5 kontrol. Odběry krve na aPTT se zpočátku provádějí v 6hodinových intervalech do doby dosažení a stabilizace uvedeného terapeutického rozmezí. Dále se kontroly aPTT nabírají 1krát denně, pokud se nemění dávkování.

**Cévní chirurgie:** Doporučuje se intravenózní kapénková infuze 20 000 IU heparinu na 1 000 ml infuzního roztoku rychlostí 15-25 kapek za minutu.

**Hemodialýza:** Při celkové heparinizaci se aplikuje na začátku 10 000 IU i.v. a 3 000-5 000 IU i.v. podle kontroly srážlivosti uprostřed výkonu. Může se podávat i kontinuální infuze 20 000 IU/100 ml infuzního roztoku. U starších lidí je vhodné redukovat dávky heparinu.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na heparin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, stavy s aktivním krvácením, trombocytopenie, purpura, krvácení nebo předpokládané riziko krvácení u pacientů s hemofilii, subakutní bakteriální endokarditidou, žaludečním nebo dvanáctníkovým vředem, jícnovými varixy, u cerebrovaskulárních poruch, u těžké hypertenze, u stavů s těžkým poškozením jater nebo ledvin, u pacientů s recentním chirurgickým zákrokem v lokalizaci, kde je zvýšené riziko krvácení (např. během a po operaci mozku, páteře a očí), při lumbální punkci a regionální blokádě anestetikem, dále u aktivní TBC, hrozícího potratu a u karcinomu, pokud je zdrojem krvácení.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Heparin Léčiva injekce se ředí pouze fyziologickým roztokem nebo 5% glukózou. Roztoky heparinu ve fyziologickém roztoku a v 5% glukóze jsou stabilní po 24 hodin. Inkompatibility uvedeny v příslušném odstavci. Protože je heparin živočišného původu, podává se opatrně u alergiků, zde se doporučuje testování dávky.

Heparin může snižovat sekreci aldosteronu, což vede k hyperkalémii, zvláště u pacientů se zvýšenou hladinou draslíku v plazmě nebo u pacientů s rizikem zvýšení hladiny draslíku v plazmě. Jde o pacienty s diabetem, chronickým renálním selháním, metabolickou acidózou nebo o pacienty užívající léky s hyperkalemickým účinkem (např. ACE inhibitory, nesteroidní antiflogistika).

Zdá se, že riziko hyperkalemie vzrůstá s prodlužující se dobou léčby, ale tento stav je obvykle reverzibilní. U rizikových pacientů je třeba sledovat hladinu draslíku v plazmě.

Methylparaben může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné) a výjimečně bronchospasmus (zúžení průdušek).

Byly zaznamenány případy trombocytopenie, včetně fatálních případů. Tyto případy mohou (nebo nemusí) souviset s arteriální nebo venózní trombózou a při jejich výskytu musí být léčba ukončena. Možnost této diagnózy je třeba zvážit zvláště v těchto případech:

- trombocytopenie,
- jakýkoli významný pokles počtu krevních destiček (o 30-50 % oproti výchozí hodnotě),
- zhoršení počáteční trombózy během léčby,
- trombóza vyskytující se při léčbě,
- rozšířená intravaskulární koagulace.

Pokud se objeví trombocytopenie při léčbě standardním heparinem, lze zvažovat nahrazení nízkomolekulárním heparinem, jestliže je léčba heparinem nezbytná. V tomto případě by se mělo provádět nejméně 1x denně stanovení počtu krevních destiček a léčba by se měla ukončit co nejdříve, protože byla popsána trombocytopenie pokračující i po náhradě jiným heparinem.

Současné podávání kyseliny acetylsalicylové (nebo jiných salicylátů), nesteroidních antiflogistik a antiagregancií představuje vzájemnou kontraindikaci k podání heparinu.

Je třeba se v nejvyšší možné míře vyhnout jakémukoli zákroku, který může být spojen s porušením integrity cév, s výjimkou přísně intravenózních a subkutánních injekcí. Ambulantní pacienti mají být poučeni o riziku krvácení v případě možného traumatu.

Zvýšené opatrnosti při podání je třeba:

- při jaterním selhání
- při ledvinovém selhání,
- při závažné arteriální hypertenzi,
- při vředové chorobě v anamnéze nebo při jiném chorobném stavu s možným krvácením,
- při vaskulární poruše cévnatky a sítnice.

Riziko spinálních nebo epidurálních hematomů se zvyšuje při zavedení epidurálních katetrů nebo při současné terapii jinými léky, které ovlivňují hemostázu, jako např. nesteroidní antiflogistika, inhibitory krevních destiček nebo jiná antikoagulantia. Zdá se, že toto riziko je vyšší rovněž u traumatických nebo opakovaných epidurálních nebo spinálních punkcí.

Případnou kombinaci antikoagulační terapie a neuroaxiální blokády je třeba pečlivě zvážit dle poměru přínosu a rizika pro konkrétního pacienta v následujících případech:

- u pacientů již léčených antikoagulancii je třeba pečlivě zvážit přínos neuroaxiální blokády oproti riziku.
- u pacientů, kde se plánuje chirurgický zákrok za použití neuroaxiální blokády, je třeba pečlivě zvážit přínos antikoagulační léčby oproti riziku.

U pacientů s lumbální punkcí a spinální nebo epidurální anestézií musí být dodržen interval mezi injekcí a zavedením nebo odstraněním spinálního nebo epidurálního katétru či jehly.

Pacienty je třeba pečlivě monitorovat s ohledem na možnost výskytu příznaků neurologického postižení. Jsou-li zaznamenány příznaky neurologického postižení, je nutno neodkladně zahájit léčbu.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Účinek heparinu zesilují perorální antikoagulantia a látky ovlivňující agregaci krevních destiček jako kyselina acetylsalicylová, fenylobutazon, ibuprofen, indometacin, dipyridamol. Ostatní léky ovlivňující hemokoagulaci jako je dextran, trombolytické enzymy, např. streptokináza, vysoké dávky penicilinů a některých cefalosporinů, některé kontrastní látky a asparagináza zvyšují rovněž riziko krvácení. V laboratorních testech může dojít, k přechodnému zvýšení sérových aminotransferáz. Výsledky kontroly terapie perorálními antikoagulancii mohou být rovněž modifikovány působením heparinu na protrombin.

Může dojít k falešně sníženým hodnotám cholesterolu, zvýšené koncentraci glukózy a nesprávným výsledkům bromsulfoftaleinového testu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Přestože heparin neprochází placentou, má se u těhotných podávat jen v jasně indikovaných případech a při mimořádně pečlivém monitorování pacientky; zde je heparin vhodnější než perorální antikoagulancia, která mohou způsobit malformaci plodu. Při podání heparinu v těhotenství se zvyšuje riziko spontánního potratu, předčasného porodu nebo porodu mrtvého plodu. Během léčby heparinem je možné kojení.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pozornost není ovlivněna.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky heparinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

| MedDRA třídy orgánových systémů                     | Frekvence    | Nežádoucí účinek  |
|---|--------------|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému                 | časté        | Trombocytopenie <sup>1)</sup>   |
|   | velmi vzácně | Eosinofilie, spinální hematom v souvislosti s epidurální nebo spinální anestézií a spinální punkcí  |
| Endokrinní poruchy                                  | není známo   | Zvýšení tyroxinu  |
| Poruchy metabolismu a výživy                        | časté        | Zvýšení volných mastných kyselin  |
|   | vzácné       | Hyperkalemie  |
| Poruchy nervového systému                           | vzácné       | Bolesti hlavy   |
| Cévní poruchy                                       | časté        | Hemoragické projevy na různých místech, včetně fatálních případů, mnohem častější u pacientů s dalšími rizikovými faktory <sup>2)</sup>   |
|   | není známo   | Zvýšený krevní tlak   |
|   | vzácné       | Tromboembolická nemoc <sup>1)</sup>   |
| Gastrointestinální poruchy                          | vzácné       | Nevolnost<br>Zvracení   |
| Poruchy imunitního systému                          | vzácné       | Alergické reakce  |
|   | není známo   | Anafylaktický/anafylaktoidní šok  |
| Poruchy jater a žlučových cest                      | časté        | Zvýšení transamináz   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | méně časté   | Lokální nebo generalizovaná hypersenzitivita zahrnující angioedém, erytém, vyrážku, kopřivku a pruritus   |
|   | vzácné       | Alopecie, kožní nekróza (vyskytující se buď v místě aplikace injekce nebo dále od místa vpichu injekce) předcházená purpurou nebo prosakujícími nebo bolestivými erytémovými skvrnami, s nebo bez systémových příznaků. V takovém případě musí být léčba okamžitě ukončena. |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | méně časté   | Osteoporóza <sup>3)</sup>   |
|   | vzácné       | Artralgie   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | časté        | Reakce v místě podání (ojediněle až se vznikem nekrózy).  |
|   | vzácné       | Vzestup teploty   |

<sup>1)</sup>U všech nemocných léčených heparinem déle než několik dní je zapotřebí monitorovat počet trombocytů (nejlépe denně). Při vzniku trombocytopenie je nutno heparin vysadit. Trombocytopenie je důsledkem buď přímého působení heparinu, nebo imunopatologického mechanismu. V typickém případě vznikne tato trombocytopenie 5. či pozdější den podávání heparinu. U pacientů postižených tímto syndromem se paradoxně vyvíjejí trombotické komplikace, tzv. syndrom bílého trombu, které jsou nejspíše vyvolané in vivo probíhající aktivací destiček. Tromboembolické onemocnění, o němž lze soudit, že bylo způsobeno heparinem, se má léčit vysazením heparinu, a pokud je to klinicky oprávněno, i podáváním perorálních antikoagulancií, fibrinolytik či antiagregačních látek.

<sup>2)</sup>Při vyšším a déletrvajícím podávání může dojít ke krvácení, mikroskopickému i manifestnímu. Kromě krvácení z místních lézí (vředy, nádory, čerstvé rány) může nastat i krvácení slizniční, kožní, do serózních dutin, do retroperitonea, do nadledvin a mozku. Ke krvácení jsou zvláště náchylní pacienti s ledvinovým selháním. Při nadměrném antikoagulačním účinku se heparin ihned vysadí. Rozsáhlejší krvácení do vnitřních orgánů vyžaduje podání antidota protaminsulfátu, který váže heparin. Dávka je závislá na množství heparinu, které je nutné neutralizovat, závisí tedy na době uplynulé od podání heparinu v závislosti na biologickém poločasu (při i.v. podání přibližně 1 hodina, při s.c. podání přibližně 2 hodiny). Doporučuje se titrace dle stanovení srážlivosti pacientovy krve. Protože je heparin nepřetržitě vylučován, dávku protaminsulfátu je nutno redukovat, jestliže uplynulo více než 15 minut po podání heparinu. V jednotlivé dávce protaminsulfátu nemá být podáno více než 50 mg, je-li zapotřebí dalších dávek, je nutné pacienta pečlivě monitorovat. K neutralizaci se podává 1 mg protaminsulfátu na 100 IU heparinu. Rychlost infuze nemá překročit 50 mg během každých 10 minut podávání. Je nutné se vyhnout nadměrné dávce protaminsulfátu, která má také antikoagulační účinek.

<sup>3)</sup>Při dlouhodobém podávání osteoporóza se spontánními frakturami jako následek kolagenolýzy.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Krvácivé komplikace mohou být i při správném dávkování, jejich léčení je uvedeno v odstavci Nežádoucí účinky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia

ATC kód: B01A B01

Heparin, přirozená látka snižující krevní srážlivost, je heterogenní směsí sulfonovaných mukopolysacharidů. Je produkován žírnými buňkami ve tkáních savců, působí antikoagulačně in vivo a in vitro. Biologická aktivita heparinu je podmíněna přítomností plazmatického antitrombinu III. Ten inhibuje proteolytické působení aktivovaných faktorů srážení, především trombinu a aktivovaného faktoru Xa, tím, že s nimi tvoří stabilní ekvimolární komplexy. Heparin jejich tvorbu asi 1 000krát

urychluje. Působením heparinu dochází k blokadě více stupňů koagulačního procesu a zabránění přeměny fibrinogenu na fibrin. Heparin rovněž ovlivňuje funkci krevních destiček a působí antilipemicky - urychluje vyčeřování postprandiální lipémie uvolňováním lipoproteinové lipázy ze tkání.

Heparin nemá fibrinolytickou aktivitu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Heparin účinkuje okamžitě po intravenózním podání, po subkutánní aplikaci za 20 až 60 minut s velkou interindividuální variabilitou, váže se rozsáhle na plazmatické bílkoviny. Biologický poločas je po intravenózním podání přibližně 1 hodina, po subkutánním podání přibližně 2 hodiny. Je nepatrně prodloužen při poruše renálních funkcí, zkrácen u plicní embolizace a může být snížen či zvýšen u jaterních lézí.

Heparin je vychytáván RES.

Heparin neprochází placentární bariérou a nepřestupuje do mateřského mléka.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Dlouholetá celosvětová zkušenost s podáním heparinu u lidí překonala staré a neúplné informace z předklinických studií. Používá se od čtyřicátých let.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Methylparaben, kyselina chlorovodíková/hydroxid sodný (k úpravě pH), voda na injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Heparin je inkompatibilní s hydrokortizonem, streptomycinem, cefaloridinem, tetracyklinem, prometazinem, chlorpromazinem.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním použití: 28 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, chraňte před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička s pryžovou zátkou, zapertlovanou kovovou objímkou, krabička.

*Velikost balení:* 1 lahvička po 10 ml (50 000 IU)

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **6.7 Zvláštní upozornění**

Text na lahvičce je ve slovenštině.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**Souběžný dovozce:**

Beta Pharm s.r.o., Nevšová 170, 76321 Slavičín

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

16/171/69-C/PI/018/23

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 6. 2024

Datum posledního prodloužení registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 6. 2024