

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

HEPARIN LÉČIVA
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sodná soľ heparínu 5 000 IU v 1 ml injekčného roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok
Číry bezfarebný, maximálne slabo žlto sfarbený injekčný roztok, bez mechanických nečistôt.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia a terapia všetkých foriem trombóz a tromboembólií akejkoľvek lokalizácie v žilovom a tepnovom systéme, predovšetkým hlboké trombózy žíl, embolizácia pľúc, začatie antikoagulačnej liečby pred aplikáciou perorálnych antikoagulancií, pri niektorých formách diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, kde riziko krvácania je relatívne menšie v porovnaní s priaznivým vplyvom na tvorbu mikrotrombov, niektoré formy infarktu myokardu (napr. prevencia systémovej embolizácie pri veľkých predných transmuralných infarktoch s poruchou rytmu), prevencia nestabilnej anginy pectoris, iktu (opakované trombózy) a tranzitného ischemického ataku, prevencia zrážania krvi počas dialýzy a iných zákrokov s extrakorporálnym obehom, bypass koronárnych artérií, perkutánna transluminálna koronárna angioplastika, doplnok k trombolytickej terapii na zabránenie reoklúzie otvorených ciev, m. Kawasaki, príprava vzoriek nezrážavej krvi na laboratórne a transfúzne účely.

Liek sa môže použiť aj na liečbu detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Heparin Léčiva injekčný roztok sa aplikuje subkutánne a intravenózne. Intramuskulárne podanie sa neodporúča kvôli možnosti vzniku hematómu. Ani iné liečivá sa u heparinizovaných pacientov nemajú podávať vo forme intramuskulárnych injekcií.

Dávky sú individuálne podľa povahy ochorenia a podľa stavu pacienta.

Subkutánna aplikácia sa používa najmä v prevencii:

Prevencia tromboembolických chorôb: podáva sa s.c. v dávke 2 až 3-krát 5000 IU denne bez laboratórnych kontrol. Účinok sa tu sleduje klinicky, eventuálne je možné pozorovať zlepšenie orgánovej perfúzie (zvýšenie diurézy, zvýšenie pO₂ a pod.). U pacientov s vyšším rizikom trombózy sa však aj pri preventívnom podávaní odporúčajú kontroly aPTT s prípadnou úpravou dávky tak, aby sa jeho hodnota pohybovala v rozmedzí 1,2 - 1,3 kontrol.

Pri **liečbe akútnej trombózy** sa pri subkutánnom podaní heparínu riadi dávkovanie v závislosti od veľkosti aPTT odobraného v prostriedku intervalu medzi injekciami tak, aby sa pohyboval v rozmedzí 1,5 - 2,5 kontrol.

Intravenózne podanie:

Pri začatí **liečby tromboembolických chorôb** spočíva štandardne používaný postup v podaní bolusu 5 000 - 10 000 IU heparínu i.v. a v nasledovnej kontinuálnej infúzii cca 1 000 IU/hodinu. Za najvhodnejšie sa považuje úvodné dávkovanie u **dospelých a detí** v závislosti od hmotnosti pacienta: 18 - 20 IU/kg telesnej hmotnosti za hodinu. Táto dávka sa potom upravuje smerom hore alebo dole podľa kontrol aPTT tak, aby sa ich hodnota pohybovala medzi 1,5 - 2,5 kontrol. Odbery krvi na aPTT sa spočiatku uskutočňujú v 6-hodinových intervaloch do doby dosiahnutia a stabilizácie uvedeného terapeutického rozmedzia. Ďalej sa kontroly aPTT naberajú 1 raz denne, pokiaľ sa nemení dávkovanie.

Cievna chirurgia: Odporúča sa intravenózna kvapôčková infúzia 20 000 IU heparínu na 1 000 ml infúzneho roztoku rýchlosťou 15 - 25 kvapiek za minútu.

Hemodialýza: Pri celkovej heparinizácii sa aplikuje na začiatku 10 000 IU i.v. a 3 000 - 5 000 IU i.v. podľa kontroly zrážavosti v prostriedku výkonu. Môže sa podávať aj kontinuálna infúzia 20 000 IU/100 ml infúzneho roztoku. U starších osôb je vhodné dávky heparínu redukovať.

Prípadný prechod na perorálne antikoagulanty by sa mal uskutočniť tak, aby nedošlo k prerušeniu účinnej antikoagulačnej liečby. Perorálny preparát sa preto podáva súbežne s heparínom a ten sa vysadzuje až po dosiahnutí terapeuticky účinných dávok perorálneho antikoagulantia (vyžaduje zvyčajne 2 - 4 dni súčasného podávania).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na heparín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, stavy s aktívnym krvácaním, trombocytopenia, purpura, krvácanie alebo predpokladané riziko krvácania u pacientov s hemofiliou, subakútnou bakteriálnou endokarditídou, žalúdočným alebo dvanástnikovým vredom, pažerákovými varixami, pri cerebrovaskulárnych poruchách pri ťažkej hypertenzii, pri stavoch s ťažkým poškodením pečene alebo obličiek, u pacientov s recentným chirurgickým zákrokom v lokalizácii, kde je zvýšené riziko krvácania (napr. počas a po operácii mozgu, chrbtice a očí), pri lumbálnej punkcii a regionálnej blokáde anestetikom, ďalej pri aktívnej TBC, pri hroziacom potrate a pri karcinóme, ak je zdrojom krvácania.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Heparin Léčiva injekcie sa riedia len fyziologickým roztokom alebo 5 % glukózou. Roztoky heparínu vo fyziologickom roztoku a v 5 % glukóze sú stabilné počas 24 hodín. Inkompatibility sa uvádzajú v príslušnom odseku.

Pretože je heparín živočíšneho pôvodu, podáva sa opatrne u alergikov, tu sa odporúča testovanie dávky.

U pacientov s diabetom či renálnou insuficienciou liečených heparínom môže dôjsť k hypoaldosteronizmu, odporúča sa preto počas liečby vykonávať častejšie kontroly kaliémie.

Metylparabén môže spôsobiť alergické reakcie (pravdepodobne oneskorené) a výnimočne bronchospazmus.

Sledovanie počtu krvných doštičiek

Pred začatím liečby a následne 2-krát za týždeň musí byť stanovený počet krvných doštičiek. Pokiaľ je potrebná dlhšia doba liečenia, musí byť toto sledovanie dodržiavané, prinajmenšom v priebehu prvého mesiaca. Po uplynutí tejto doby môže byť sledovanie vykonané menej často.

Boli zaznamenané prípady trombocytopénie, vrátane fatálnych prípadov. Tieto prípady môžu (alebo nemusia) súvisieť s arteriálnou alebo venóznou trombózou a liečba musí byť ukončená. Táto diagnóza má byť zvažovaná v nasledujúcich prípadoch:

- trombocytopénia;
- akýkoľvek významný pokles počtu krvných doštičiek (o 30-50 % oproti východiskovej hodnote);
- zhoršenie začiatkovej trombózy počas liečby;
- trombóza vyskytujúca sa pri liečbe;
- diseminovaná intravaskulárna koagulácia.

Pokiaľ sa objaví trombocytopénia pri liečbe štandardným heparínom, má sa zvážiť nahradenie nízkomolekulárnym heparínom, ak je pokračovanie v liečbe heparínom nevyhnutné. V takomto prípade musí byť sledovanie vykonané najmenej denne a liečba musí byť ukončená čo najskôr: bola popísaná začiatková trombocytopénia pokračujúca po nahradení.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok heparínu zosilňujú perorálne antikoagulanty a látky ovplyvňujúce agregáciu krvných doštičiek ako kyselina acetylsalicylová, fenylobutazón, ibuprofén, indometacín, dipyridamol. Ostatné lieky ovplyvňujúce hemokoaguláciu ako je dextrans, trombolytické enzýmy, napr. streptokináza, vysoké dávky penicilínov a niektorých cefalosporínov, niektoré kontrastné látky a asparagináza takisto zvyšujú riziko krvácania. V laboratórnych testoch môže dôjsť k prechodnému zvýšeniu sérových aminotransferáz. Výsledky kontroly terapie perorálnymi antikoagulantami sa môžu tiež modifikovať pôsobením heparínu na protrombín.

Môže dôjsť k falošne zníženým hodnotám cholesterolu, zvýšenej koncentrácii glukózy a nesprávnym výsledkom bromsulfoftaleínového testu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Napriek tomu, že heparín neprechádza cez placentu, má sa u tehotných žien podávať iba v jasne indikovaných prípadoch a pri mimoriadne starostlivom monitorovaní pacientky; tu je heparín vhodnejší ako perorálne antikoagulanty, ktoré môžu spôsobiť malformáciu plodu. Pri podaní heparínu v tehotenstve sa zvyšuje riziko spontánneho potratu, predčasného pôrodu alebo pôrodu mŕtveho plodu. Neexistujú klinické štúdie s heparínom týkajúce sa plodnosti.

Počas liečby heparínom je dojčenie možné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie je pri užívaní tohto lieku ovplyvnená.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce účinky heparínu rozdelené do tried orgánových systémov podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov):

MedDRA triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytopénie ¹⁾
	veľmi zriedkavé	eozinofília
Poruchy imunitného systému	menej časté	lokalizovaná alebo generalizovaná precitlivosť
	neznáme	anafylaktický/anafylaktoidný šok

Poruchy endokrinného systému	neznáme	zvýšený tyroxín
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	zvýšené voľné mastné kyseliny
	zriedkavé	hyperkaliémia
Poruchy nervového systému	zriedkavé	bolesti hlavy
Poruchy ciev	veľmi časté	hemoragické prejavy na rôznych miestach, vrátane fatálnych prípadov, oveľa častejšie u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi
	časté	krvácanie ²⁾
	neznáme	zvýšený krvný tlak
	zriedkavé	tromboembolické ochorenie ¹⁾
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zriedkavé	nevoľnosť vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	zvýšenie transamináz
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	alopécia, kožná nekróza (vyskytujúca sa buď v mieste aplikácie injekcie alebo ďalej od miesta vpichu injekcie) predchádzaná purpurou alebo presakujúcimi alebo bolestivými erytematóznymi škvrnami, s alebo bez systémových príznakov. V takom prípade musí byť liečba okamžite ukončená.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	osteoporóza ³⁾
	zriedkavé	artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	reakcie v mieste podania (ojedinele až so vznikom nekrózy)
	zriedkavé	zvýšenie teploty

¹⁾ U všetkých pacientov liečených heparínom dlhšie ako niekoľko dní je potrebné monitorovať počet trombocytov (najlepšie denne). Ak vznikne trombocytopénia, je nutné heparín vysadiť. Trombocytopénia je dôsledkom buď priameho pôsobenia heparínu alebo imunopatologického mechanizmu. V typickom prípade vznikne táto trombocytopénia 5. alebo neskorší deň podávania heparínu. U pacientov postihnutých týmto syndrómom sa paradoxne vyvíjajú trombotické komplikácie, tzv. syndróm bieleho trombu, ktoré sú najpravdepodobnejšie vyvolané *in vivo* prebiehajúcou aktiváciou doštičiek. Tromboembolické ochorenie, o ktorom sa usudzuje, že bolo spôsobené heparínom, sa má liečiť vysadením heparínu, a pokiaľ je to klinicky oprávnené, aj podávaním perorálnych antikoagulancií, fibrinolytík či antiagregačných látok.

²⁾ Predovšetkým pri vyššom dávkovaní a dlhšie trvajúcim podávaní môže dôjsť ku krvácaniu, mikroskopickému aj manifestnému. Okrem krvácania z miestnych lézií (vredy, nádory, čerstvé rany) môže nastať aj krvácanie slizničné, kožné, do serózných dutín, retroperitonea, nadobličiek a mozgu. Ku krvácaniu sú osobitne náchylní pacienti s obličkovou nedostatočnosťou. Pri nadmernom antikoagulačnom účinku sa heparín ihneď vysadí. Rozsiahlejšie krvácanie do vnútorných orgánov vyžaduje podanie antidota protamínsulfátu, ktorý viaže heparín. Dávka závisí od množstva heparínu, ktoré je nutné neutralizovať, závisí teda od doby, ktorá uplynula od podania heparínu v závislosti od biologického polčasu (pri i.v. podaní približne 1 hodina). Odporúča sa titrácia podľa stanovenia zrážavosti pacientovej krvi. Pretože sa heparín nepretržite vylučuje, dávka protamínsulfátu sa musí redukovať, ak uplynulo viac ako 15 minút po podaní heparínu. V jednotlivých dávkach protamínsulfátu sa nemá podať viac ako 50 mg, ak sú potrebné ďalšie dávky, pacient sa musí starostlivo monitorovať. Na neutralizáciu sa podáva 1 mg protamínsulfátu na 100 IU heparínu. Rýchlosť infúzie nemá prekročiť 50

mg na každých 10 minút podávania. Je nutné vyhnúť sa nadmernej dávke protamínsulfátu, ktorá má tiež antikoagulačný účinok.

³⁾Pri dlhodobom podávaní osteoporóza so spontánnymi fraktúrami ako následok kolagénolýzy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Krvácaivé komplikácie môžu byť aj pri správnom dávkovaní, ich liečba je uvedená v odseku “Nežiaduce účinky”.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulans, heparín
ATC kód: B01AB01

Heparín, prirodzená látka znižujúca krvnú zrážavosť, je heterogénna zmes sulfónovaných mukopolysacharidov. Je produkovaný žírnyimi bunkami v tkanivách cicavcov, pôsobí antikoagulačne *in vivo* a *in vitro*. Biologická aktivita heparínu je podmienená prítomnosťou plazmatického antitrombínu III. Ten inhibuje proteolytické pôsobenie aktivovaných faktorov zrážania, predovšetkým trombínu a aktivovaného faktoru X a tým, že s nimi tvorí stabilné ekvimolárne komplexy. Heparín ich tvorbu asi 1 000-krát urýchľuje. Pôsobením heparínu sa blokuje viac stupňov koagulačného procesu a zabraňuje sa premene fibrinogénu na fibrín. Heparín takisto ovplyvňuje funkciu krvných doštičiek a pôsobí antilipemicky - urýchľuje vyčistenie postprandiálnej lipémie uvoľňovaním lipoproteínovej lipázy z tkanív.

Heparín nemá fibrinolytickú aktivitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Heparín účinkuje okamžite po intravenóznom podaní, po subkutánnej aplikácii za 20 až 60 minút s veľkou interindividuálnou variabilitou, viaže sa rozsiahlo na plazmatické bielkoviny. Biologický polčas je po intravenóznom podaní približne 1 hodina, po subkutánnom podaní približne 2 hodiny. Je nepatrne predĺžený pri poruche renálnych funkcií, skrátený pri pľúcnej embolizácii a môže sa znížiť alebo zvýšiť u pečenej lézií.

Heparín je vychytávaný RES.

Heparín neprestupuje cez placentárnu bariéru a nevyučuje sa do materského mlieka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dlhodobá celosvetová skúsenosť s podaním heparínu u ľudí prekonala staré a neúplné informácie z klinických štúdií. Používa sa od 40. rokov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

metylparabén, hydroxid sodný/kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Heparín je inkompatibilný s hydrokortizónom, streptomycínom, cefaloridínom, tetracyklínom, prometazínom, chlórpromazínom.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Liek sa môže používať po dobu 28 dní po odbere prvej dávky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, chráňte pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita po prvom použití (t.j. odobranie dávky sterilnou ihlou cez gumenú zátku) je preukázaná počas 28 dní pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska môže byť liek po prvom použití uchovávaný počas 28 dní pri teplote 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška s gumenou zátkou a kovovým uzáverom, pertlovaná, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 1 fľaška po 10 ml (50 000 IU) alebo 1 fľaška po 5 ml (25 000 IU)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na subkutánne a intravenózne použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0171/69-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1969

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024