

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Heparin LEO 5000 IU/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää hepariininatriumia vastaten hepariinia 5000 IU.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Bentsyylialkoholi 10 mg/ml

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218) 1 mg/ml

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/ml

Natrium 6,5 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Väritön tai kellertävä liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Terapeuttinen käyttö

- Tromboosin ja keuhkoembolian hoito silloin, kun trombolyyttinen hoito tai leikkaus ei tule kysymykseen
- Intravaskulaarinen koagulaatio
- Kehonulkoisen verenkierron ylläpito sydän- ja verisuonileikkausten sekä hemodialyysin yhteydessä.

Profylaktinen käyttö

Tromboosin ja keuhkoembolian ehkäisy leikkausten yhteydessä sekä raskaana oleville, joilla on tromboositaipumus.

4.2 Annostus ja antotapa

Terapeuttinen käyttö

Syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia

Hepariini annetaan ensisijaisesti jatkuvana iv-infuusiona, mikäli mahdollista infuusiopumppua käyttäen. Hoito aloitetaan 5000 IU:n (1 ml 5000 IU/ml) kerta-annoksella laskimoon. Tämän jälkeen annetaan 500 IU potilaan painokiloa kohden vuorokaudessa iv-infuusiona fysiologista 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä tai fysiologista 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionestettä. Hepariinivaikutusta tarkkaillaan 4 tunnin kuluttua esim. APTT-määrityksellä. APTT-arvon pitää olla 2–3 kertaa normaaliarvoa korkeampi. Tuloksen perusteella tarkistetaan tarvittaessa annosta. Jos potilaalla on trombosytopenia, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, annetaan alkuannoksena 2500 IU ja sen jälkeen 200–400 IU/kg/vrk. Myös iäkkäiden potilaiden hoidossa on annostuksessa noudatettava varovaisuutta. Hepariini voidaan vaihtoehtoisesti antaa intermittoivana iv-injektiohoitona. Tällöin vuorokausiannos voisi olla esim. 500 IU/kg jaettuna (4–)6 kerta-annokseen,

jotka ajoitetaan tasaisesti ympäri vuorokauden.

Kumulaation välttämiseksi seurataan hepariinivaikutusta kerran päivässä, aina samaan aikaan välittömästi ennen ruiskeen antamista. Hoitoa jatketaan yleensä vähintään 5–6 vuorokautta.

Intravaskulaarinen koagulaatio

Esimerkiksi 100–200 IU/kg/vrk jatkuvana iv-infusiona. APTT-arvo saa olla korkeintaan 1,5 kertaa normaaliarvo. Suositellaan neuvottelua veren koagulaatioon erikoistuneen lääkärin kanssa.

Profylaktinen hoito

Elektiivinen kirurgia

5000 IU ihon alle 2 tuntia ennen leikkausta ja sen jälkeen 2–3 kertaa vuorokaudessa, kunnes potilas on mobilisoitu, kuitenkin vähintään 7 vuorokauden ajan.

Kehonulkoisen verenkierron ylläpito sydän- ja verisuonileikkausten sekä hemodialyyysin yhteydessä
Yksilöllinen annostus.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nykyinen tai aiempi hepariinista johtuva immuunivälitteinen trombosytopenia (tyyppi II) (ks. kohta 4.4).

Aktiivinen suuri verenvuoto ja suuren verenvuodon riskitekijät.

Septinen endokardiitti.

Potilailla, jotka saavat hepariinia sairauden hoitoon eikä ennaltaehkäisyyn, on paikallinen/ alueellinen puudutus elektiivisissä kirurgisissa toimenpiteissä vasta-aiheinen. Hepariinia hoitoannoksia saaville potilaille ei saa myöskään laittaa epiduraalikatetria. Epiduraalikatetrin saa poistaa tai sitä käsitellä vain, jos hyöty arvioidaan riskiä suuremmaksi (ks. kohta 4.4).

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena käytettävää bentsyylialkoholia 10 mg/ml. Ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille bentsyylialkoholimyrkytyksen riskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Heparin LEO -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on verenvuodon riski (ks. kohta 4.3).

Tämän lääkevalmisteen yhdistämistä verihutaleiden toimintaan tai verenhiyytymisjärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kanssa on vältettävä tai seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Heparinin profylaktiseen käyttöön spinaali-/epiduraalianestesian tai lumbaalipunktion yhteydessä saattaa hyvin harvoin liittyä epiduraali- tai spinaaliverenpurkauksia. Seurauksena voi olla pitkäaikainen tai pysyvä halvaus. Riski on suurempi käytettäessä puudutukseen epiduraali- tai spinaalikatetria tai käytettäessä samanaikaisesti lääkitystä, joka vaikuttaa hemostaasiin, esim. ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), trombosyytti-inhibiittoreita tai antikoagulantteja. Tämä riski näyttää lisääntyvän myös traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä.

Päätettäessä viimeisen profylaktisen hepariiniannoksen ($\leq 15\,000$ IU/vrk) ja epiduraali- tai spinaalikatetrin asettamisen tai poiston välistä aikaa, tuotteen ominaisuudet ja potilasprofiili tulee ottaa huomioon. Epiduraali- tai spinaalikatetrin saa asettaa paikoilleen tai poistaa vasta 4–6 tunnin kuluttua viimeisestä hepariiniannoksesta, ja seuraavan annoksen saa antaa aikaisintaan 1 tunnin kuluttua toimenpiteestä. Hoitoannoksia ($> 15\,000$ IU/vrk) annettaessa epiduraali- tai spinaalikatetrin saa asettaa paikoilleen tai poistaa vasta 4–6 tunnin kuluttua viimeisestä hepariiniannoksesta laskimoon tai

8–12 tunnin kuluttua viimeisestä hepariiniannoksesta ihon alle. Uutta annosta tulee lykätä, kunnes kirurginen toimenpide on suoritettu tai kunnes toimenpiteestä on kulunut vähintään 1 tunti.

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttia epiduraali- tai spinaalianestesian yhteydessä, vaaditaan erityistä varovaisuutta ja tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen toiminnan heikentymisen mahdolliset oireet ja merkit, kuten selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous), suolen tai rakon toimintahäiriöt. Hoitajia tulee kouluttaa huomaamaan tällaiset oireet ja merkit. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan hoitohenkilökunnalle heti, jos mitään yllä mainituista oireista tai merkeistä ilmaantuu.

Jos epiduraali- tai spinaalihakematoomaan liittyviä merkkejä tai oireita epäillään, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompressio, on välttämätöntä.

Hepariinia ei saa pistää lihakseen hematoomariskin vuoksi. Hematoomariskin vuoksi myös muita pistoksia lihaksiin on vältettävä.

Hepariinista johtuvan immuunivälitteisen trombosytopenian (tyyppi II) riskin vuoksi verihutalemäärä on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen. Heparin LEO -valmisteen käyttö on lopetettava, jos potilaalle kehittyy hepariinista johtuva immuunivälitteinen trombosytopenia (tyyppi II) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Verihutalemäärä normalisoituu tavallisesti 2–4 viikossa lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

Pienimolekyylisiä hepariinia ei saa käyttää hepariinin vaihtoehtona potilaalle, jolle on kehittynyt hepariinista johtuva trombosytopenia (tyyppi II).

Hepariinivalmisteet voivat vaimentaa lisämunaisten aldosteronieritystä ja johtaa siten hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8). Riskitekijöitä ovat diabetes mellitus, krooninen munuaisten vajaatoiminta, aiempi metabolinen asidoosi, plasman kaliumpitoisuuden suureneminen ennen hoitoa, samanaikainen hoito plasman kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkkeillä ja hepariinin pitkäaikaiskäyttö (ks. kohta 4.5).

Riskipotilaiden kaliumpitoisuus on määritettävä ennen Heparin LEO -hoidon aloittamista, ja pitoisuutta on seurattava säännöllisesti tämän jälkeen. Hepariniin liittyvä hyperkalemia korjaantuu tavallisesti hoidon lopettamisen jälkeen, vaikka muitakin lähestymistapoja (esim. kaliumin saannin vähentäminen, muiden mahdollisesti kaliumtasapainoon vaikuttavien lääkkeiden käytön lopettaminen) on ehkä harkittava, jos hepariinihoitoa pidetään elossa säilymisen kannalta välttämättömänä.

Heparin LEO sisältää apuaineina bentsyylialkoholia, metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoattia ja natriumia.

Metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoatti saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä) ja poikkeustapauksissa bronkospasmin.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Valmistetta ei tule antaa alle 4 viikon ikäiselle lapselle (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollista toksista annosta ei tunneta. Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3 vuotiaalle lapsille lisääntyneen bentsyylialkoholin kumuloitumisen riskin takia.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Heparin LEO sisältää 33 mg natriumia per 5 ml:n injektio-pullo, joka vastaa 1.7% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden verenhiyytymisjärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen anto voi lisätä Heparin LEO -valmisteen verenhiyytymistä estävää vaikutusta. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi trombosyytti-inhibiittorit (esim. asetyylisalisyylihappo, muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet eli NSAID-lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI-lääkkeet), trombolyytit, K-vitamiinin estäjät, aktivoitunut proteiini C ja suorat trombiinin estäjät. Tällaisia yhdistelmiä on vältettävä tai niiden käyttöä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevan naisen antikoagulanttihoito edellyttää erikoislääkärin osallistumista hoitoon.

Raskaana olevista naisista on saatavilla suuri määrä tietoa (yli 1 000 raskauden lopputulokset), eikä mikään viittaa siihen, että hepariini aiheuttaisi epämuodostumia tai toksisuutta sikiölle tai vastasyntyneelle.

Hepariini ei läpäise istukkaa, ja sitä voidaan käyttää läpi raskauden, jos se on kliinisesti tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava suhteessa verenvuodon riskiin, erityisesti synnytyksen ja epiduraalianestesian aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Spinaalilemmatooman riskin vuoksi hepariinia ei saa antaa hoitoannoksina potilaille, jotka saavat neuraksiaalisen anestesian (ks. kohta 4.3). Siksi epiduraalianestesian saa antaa raskaana olevalle aikaisintaan 4–6 tunnin kuluttua hepariinin viimeisen hoitoannoksen annosta laskimoon ja 8–12 tunnin kuluttua hepariinin viimeisen hoitoannoksen annosta ihon alle. Profylaktisia annoksia saa sen sijaan antaa, kunhan viimeisen hepariiniannoksen annon ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen väliin jätetään vähintään 4–6 tuntia (ks. kohta 4.4).

Heparin LEO sisältää bentsyylialkoholia, joka voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa toksisuutta (kuten metabolista asidoosia). Tämä säilytysaine voi läpäistä istukan.

Imetys

Hepariini ei erity ihmisen rintamaitoon, ja sitä voi käyttää imetysaikana.

Heparin LEO sisältää bentsyylialkoholia, joka voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa toksisuutta (kuten metabolista asidoosia).

Fertiliteetti

Kliinisiä tutkimuksia hepariinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Heparin LEO -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheyksien arviointi perustuu kliinisten tutkimusten ja spontaanien haittavaikutusilmoitusten yhdistettyjen tietojen analyysiin.

Useimmin raportoidut haittavaikutukset ovat verenvuoto ja punoitus.

Verenvuoto voi ilmetä missä tahansa elimessä ja vaihdella vaikeusasteeltaan (ks. kohta 4.4). Komplikaatioita voi ilmetä etenkin käytettäessä suuria annoksia. Vaikka suuret verenvuodot ovat melko harvinaisia, joissakin tapauksissa on raportoitu kuolema tai pysyvä vamma.

Hepariinista johtuva immuunivälitteinen trombosytopenia (tyyppi II) on melko harvinainen mutta hyvin tunnettu haittavaikutus hepariinihoidon yhteydessä. Hepariinista johtuva immuunivälitteinen trombosytopenia (tyyppi II) ilmenee pääasiassa 5–14 päivän kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Lisäksi jo aiemmin hepariinille altistuneille potilailla on kuvattu tällaisen trombosytopenian nopeasti alkava muoto. Hepariinista johtuvaan immuunivälitteiseen trombosytopeniaan (tyyppi II) voi liittyä valtimo- ja laskimotromboosi. Hepariinihoito on aina lopetettava, jos potilaalla ilmenee hepariinista johtuva immuunivälitteinen trombosytopenia (tyyppi II) (ks. kohta 4.4).

Hepariini voi joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa hyperkalemian, joka johtuu aldosteronin vajaaperityksestä. Riskipotilaisiin kuuluvat diabetes mellitusta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRAn elinjärjestelmittäin, ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on lueteltu kussakin esiintymistiheyden luokassa vaikusasteeltaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen	≥ 1/10
Yleinen	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen	< 1/10 000

Veri ja imukudos	
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Trombosytopenia, myös muu kuin immuunivälitteinen hepariiniin liittyvä trombosytopenia (tyyppi I)
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Anafylaktinen reaktio Hepariinin aiheuttama trombosytopenia (tyyppi II) Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Hyperkalemia
Verisuonisto	
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Verenvuoto Hematooma
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Eryteema
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ihokuolio Ihottuma* Nokkosihottuma Kutina

	*Muun muassa näitä erilaisia ihottumatyyppejä on ilmoitettu: erytematoottinen, yleistynyt, makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen ja kutiseva
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Osteoporoosi (pitkäaikaishoidon yhteydessä)
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Pistokohdan reaktio
Tutkimukset	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Transaminaasiarvojen suureneminen
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen yli terapeuttisen vaihteluvälin

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili lapsilla ja aikuisilla on havaittu samankaltaiseksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen pääasiallinen komplikaatio on verenvuoto.

Koska hepariini eliminoituu nopeasti, vähäisemmissä verenvuodoissa riittää hoidon lopettaminen.

Vakava verenvuoto voi vaatia vastalääkkeenä toimivan protamiinisulfaatin annon. Potilasta on tarkkailtava tiiviisti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, hepariiniiryhmä, ATC-koodi: B01AB01

Heparin LEO on siansuolen limakalvosta valmistettu hepariinin natriumsuola. Hepariini on fysiologinen (mykopolysakkaridi), joka normaalisti esiintyy elimistössä kompleksiyhdisteissä proteiiniin sitoutuneena.

Hepariini ehkäisee veren hyytymistä sekä *in vitro* että *in vivo*. Sen teho perustuu yhteisvaikutukseen kofaktorin, antitrombiini III:n, kanssa ja kohdistuu useaan hyytymisprosessin tapahtumaan. Hepariini vapauttaa lipoproteiinilipaasia, joka pelkistää triglyseridejä vapaiksi rasvahapoiksi ja glyserideiksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Suonensisäisesti annosteltuna osa hepariininatriumista neutralisoituu useiden tekijöiden johdosta (trombosyyttifaktori nro 4, veriproteiinit sisältäen fibrinogeenin, retikuloendoteliaalinen systeemi) ja poistuu munuaisten kautta. Loppuosa laimentuu, tämä määrä, joka vaihtelee plasmapitoisuuden ja erityisesti hematokriitin mukaan, yhdistyy hepariinin lisätekijään (antitrombiini III).

Hepariinin plasman puoliintumisaika on riippuvainen annostuksesta ja on tavallisilla yksilöillä 90 min±30 min. Puoliintumisaika on lyhyempi tromboembolisen sairauden ollessa kyseessä. Nämä eri neutraloitumisen, eliminaation ja lisätekijöiden yhteisvaikutuksen parametrit vaihtelevat yksilökohtaisesti ja yksilöllisesti eri aikoina. Hepariini ei läpäise istukkaa eikä herakalvoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei lääkkeen määräämisen kannalta olennaisia prekliinisiä tietoja, jotka eivät sisälly jo valmisteyhteenvedon muihin kohtiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Metyyli parahydroksibentsoaatti E218
Propyyli parahydroksibentsoaatti E216
Natriumsitraatti
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttöön otetun injektiopullon kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 28 päivää 30 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttöön otettu valmiste voidaan säilyttää enintään 28 päivää 30 °C lämpötilassa. Muut käyttöön otetun valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Käyttöön otetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen injektiopullo: 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 5 x 10 ml.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
55 Industriparken
DK-2750 Ballerup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10219

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Heparin LEO 5000 IU/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller heparinnatrium motsvarande 5000 IU heparin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Bensylalkohol 10 mg/ml

Metylparahydroxibensoat (E218) 1 mg/ml

Propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/ml

Natrium 6,5 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Färglös eller gulaktig lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Terapeutisk användning

- Behandling av trombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller operation inte kommer i fråga.
- Intravaskulär koagulation
- Upprätthållande av blodcirkulation utanför kroppen vid hjärt- och kärloperationer och vid hemodialys.

Profylaktisk användning

Förebyggande av trombos och lungemboli i samband med operationer och hos gravida kvinnor som är trombosbenägna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Terapeutisk användning

Djup ventrombos och lungemboli

Heparin administreras i första hand som en kontinuerlig i.v.-infusion, om möjligt med hjälp av en infusionspump. Behandlingen påbörjas med en engångsdos på 5000 IU (1 ml 5000 IU/ml) i venen. Därefter administreras 500 IU/kg kroppsvikt om dygnet som en i.v.-infusion i fysiologisk 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-infusionsvätska eller fysiologisk 50 mg/ml (5 %) glukosinfusionsvätska. Effekten av heparinet kontrolleras efter 4 timmar t.ex. med APTT-bestämning. APTT-värdet ska vara 2–3 gånger högre än normalvärdet. På basen av resultatet granskas dosen vid behov. Om patienten har trombocytopeni eller njur- eller leverinsufficiens ges som initialdos 2500 IU och därefter 200–400 IU/kg/dygn. Även vid vård av äldre patienter ska försiktighet iaktas vid doseringen. Heparinet kan alternativt administreras som intermittent i.v.-injektionsbehandling. Dygnsdosen kan då vara t.ex. 500 IU/kg uppdelat i (4–)6 engångsdoser, vilka fördelas jämnt under dygnet.

För att undvika ackumulering kontrolleras effekten av heparinet en gång dagligen, alltid vid samma tidpunkt omedelbart före injektionen. Behandlingen fortsätts vanligtvis minst 5–6 dygn.

Intravaskulär koagulation

Till exempel 100–200 IU/kg/dygn som kontinuerlig i.v.-infusion. APTT-värdet får vara högst 1,5 gånger högre än normalvärdet. Konsultation med läkare som specialiserat sig på blodets koagulation rekommenderas.

Profylaktisk vård

Elektiv kirurgi

5000 IU subkutant 2 timmar innan operationen och därefter 2–3 gånger om dygnet tills patienten är mobiliserad, åtminstone under minst 7 dygn.

Upprätthållande av blodcirkulation utanför kroppen vid hjärt- och kärloperationer och vid hemodialys

Individuell dosering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nuvarande eller tidigare heparininducerad immunmedierad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.4).

Aktiv stor blödning och riskfaktorer för stora blödningar.

Septisk endokardit.

Hos patienter som får heparin för behandling av en sjukdom och inte i profylaktiskt syfte är lokal/regional anestesi under elektiva kirurgiska ingrepp är kontraindicerad. En epiduralkateter får inte heller insättas i patienter som får terapeutiska doser av heparin. Epiduralkatetern får tas bort eller hanteras om det uppskattas att nyttan överväger risken (se avsnitt 4.4).

Detta läkemedel innehåller 10 mg/ml bensylalkohol som konserveringsmedel. Ska inte ges till för tidigt födda barn eller nyfödda på grund av risk för bensylalkoholförgiftning.

4.4 Varningar och försiktighet

Heparin LEO ska ges med försiktighet till patienter som löper risk för blödning (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av detta läkemedel med mediciner som påverkar trombocytfunktionen eller koagulationssystemet ska undvikas eller uppföljas noggrant (se avsnitt 4.5).

Epidural- eller spinalblödningar kan i mycket sällsynta fall uppstå i samband med profylaktisk användning av heparin vid spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion. Detta kan leda till långvarig eller kronisk förlamning. Risken är högre om epidural- eller spinalkateter används vid bedövning eller vid samtidig användning av mediciner som påverkar hemostasen, t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel), trombocytinhibitorer eller antikoagulanter. Denna risk förefaller öka även vid traumatisk eller upprepad punktion.

Preparatets egenskaper och patientens profil ska beaktas när man fattar beslut om tiden mellan den sista profylaktiska heparindosen ($\leq 15\,000$ IU/dygn) och insättning eller avlägsnande av epidural- eller spinalkateter. Epidural- eller spinalkatetern får insättas eller avlägsnas först 4–6 timmar efter den senaste heparindosen, och följande dos får administreras tidigast 1 timme efter åtgärden. Vid administrering av terapeutisk dos ($\geq 15\,000$ IU/dygn) får epidural- eller spinalkateter insättas eller avlägsnas först 4–6 timmar efter den senaste intravenösa heparindosen eller 8–12 timmar efter den senaste subkutana heparinadministreringen. Följande dos ska skjutas upp tills den kirurgiska åtgärden

utförts eller minst 1 timme efter åtgärden.

Om läkaren beslutar sig för att ge antikoagulationsmedel i samband med epidural- eller spinalanestesi förutsätts speciell försiktighet och tät uppföljning för att eventuella symtom och tecken på nedsatta neurologiska funktioner upptäcks, såsom ryggsmärta, nedsatt känsel eller rörlighet (domningar eller svaghet i nedre extremiteterna), funktionsstörningar i tarm eller blåsa. Vårdpersonalen ska utbildas i att iaktta eventuella sådana symtom och tecken. Patienter ska instrueras att omedelbart underrätta vårdpersonalen om något av ovannämnda symtom eller tecken uppstår.

Ifall misstankar om tecken eller symtom på epidural- eller spinalhematom uppstår är en snabb diagnostisering och behandling nödvändig, inklusive dekompression av ryggmärgen.

Heparin får inte injiceras intramuskulärt på grund av risken för hematom. På grund av risken för hematom ska även andra intramuskulära injektioner undvikas.

På grund av risken för heparininducerad immunmedierad trombocytopeni (typ II) ska trombocytvärdet fastställas innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter. Användningen av Heparin LEO ska avslutas om patienten utvecklar heparininducerad immunmedierad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.3 och 4.8). Trombocytantalet normaliseras vanligtvis inom 2–4 veckor efter att användningen av läkemedlet avslutats.

Småmolekylärt heparin får inte användas som alternativ till heparin hos patienter som utvecklat heparininducerad trombocytopeni (typ II).

Heparinpreparat kan dämpa binjurarnas aldosteronutsöndring och därmed leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8). Riskfaktorer är diabetes mellitus, kronisk njursvikt, tidigare metabolisk acidosis, höjda plasmahalter av kalium före behandlingen, samtidig behandling med eventuellt kaliumförhöjande preparat samt långvarigt heparinbruk (se avsnitt 4.5).

Hos riskpatienter ska kaliumhalten fastställas innan man påbörjar behandling med Heparin LEO och halten ska därefter kontrolleras regelbundet. Hyperkalemi i samband med heparin normaliseras vanligtvis efter avslutad behandling, men även andra metoder (t.ex. minskning av kaliumintag eller avslutande av eventuell annan medicinering som påverkar kaliumbalansen) måste möjligen övervägas om en heparinbehandling bedöms vara livsviktig.

Heparin LEO innehåller bensylalkohol, metyl- och propylparahydroxibensoat och natrium som hjälpämnen.

Metyl- och propylparahydroxibensoat kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramper i luftrören.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gaspings syndrome") och ska inte användas hos spädbarn yngre än 4 veckor (se avsnitt 4.3). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd. På grund av risk för ackumulering av bensylalkohol bör inte läkemedlet användas längre än 1 vecka till barn (yngre än 3 år).

Extra försiktighet rekommenderas om höga doser bensylalkohol används, särskilt hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion på grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis). Höga doser får bara administreras om nödvändigt.

Heparin LEO innehåller 33 mg natrium per 5 ml injektionsflaska, motsvarande 1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av andra preparat som påverkar blodets koagulationssystem kan öka den antikoagulerande effekten av Heparin LEO. Sådana läkemedel är t.ex. trombocytinhibitorer (t.ex. acetosalicylsyra, andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel dvs. NSAID-läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare dvs. SSRI-läkemedel), trombolytika, K-vitaminhämmare, aktiverat protein C och direkta trombinhämmare. Kombinationer med dessa bör undvikas eller uppföljas noggrant (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Detta läkemedel kan användas under graviditet endast under förutsättning att en specialläkare deltar i vården.

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av heparin.

Heparin passerar inte moderkakan och kan vid behov användas under hela graviditetstiden.

Försiktighet ska iakttas med avseende på blödning, speciellt under förlossning och epiduralanestesi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

På grund av risken för spinalhematom ska terapeutiska doser av heparin inte ges till patienter som får neuraxial anestesi (se avsnitt 4.3). Därför får epiduralanestesi ges till en gravid kvinna tidigast 4–6 timmar efter den senaste intravenösa heparindosen eller 8–12 timmar efter den senaste subkutana behandlingsdosen. Profylaktiska doser kan däremot ges om det lämnas ett mellanrum på minst 4–6 timmar mellan den senaste och heparindosen och insättning av nål eller kateter (se avsnitt 4.4).

Heparin LEO innehåller bensylalkohol som kan orsaka ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis). Detta konserveringsmedel kan passera moderkakan.

Amning

Heparin utsöndras inte i bröstmjölk och det kan användas under amning.

Heparin LEO innehåller bensylalkohol som kan orsaka ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Fertilitet

Kliniska prövningar om heparinets effekt på fertilitet har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Heparin LEO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Uppskattningen av frekvensen av biverkningar baseras på en sammanslagen analys av data från kliniska studier och spontan biverkningsrapportering.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är blödning och rodnad.

Blödningar kan förekomma i alla organ och de kan vara av olika svårighetsgrad (se avsnitt 4.4). Komplikationer kan uppträda särskilt vid användning av höga doser. Även om stora blödningar är relativt ovanliga, har dödsfall eller bestående invaliditet rapporterats i vissa fall.

Heparininducerad immunmedierad trombocytopeni (typ II) är en relativt ovanlig men välkänd biverkning i samband med heparinbehandling. Heparininducerad immunmedierad trombocytopeni

(typ II) manifesteras främst inom 5–14 dagar efter den första dosen. En variant med tidigare manifestation har beskrivits hos patienter som tidigare exponerats för heparin. Heparininducerad immunmedierad trombocytopeni (typ II) kan vara associerad med arteriell och venös trombos. Heparinbehandling ska alltid avslutas om patienten får heparininducerad immunmedierad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.4).

Heparin kan i sällsynta fall orsaka hyperkalemi på grund av hypoaldosteronism. Riskpatienter är de som har diabetes mellitus eller kronisk njursvikt (se avsnitt 4.4).

Biverkningar är listade enligt MedDRAs organsystem och de enskilda listorna börjar med de vanligast rapporterade biverkningarna. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta	< 1/10 000

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Trombocytopeni, inklusive icke-immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ I)
Immunsystemet	
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Anafylaktisk reaktion Heparininducerad trombocytopeni (typ II) Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Hyperkalemi
Blodkärl	
Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Hemorragi Hematom
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Erytem
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Nekros Utslag* Urtikaria Pruritus *Till exempel följande olika typer av hudutslag har rapporterats: erytematöst, generaliserat, makulärt, makulopapulöst, papulöst och kliande
Muskuloskeletala systemet och bindväv	

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Osteoporos (vid långtidsbehandling)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Reaktion vid injektionsstället
Undersökningar	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Förhöjda nivåer av transaminaser
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Aktiverad partiell tromboplastintid förlängd utom terapeutisk skala

Pediatrisk population

Den observerade säkerhetsprofilen är liknande hos barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Blödning är den huvudsakliga komplikationen vid överdosering. Eftersom heparin elimineras snabbt, är avslutande av behandlingen tillräcklig vid mindre blödningar. Allvarliga blödningar kan kräva administrering av motgiften protaminsulfat. Patienten ska övervakas noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, heparingruppen, ATC-kod: B01AB01

Heparin LEO är heparinets natriumsalt framställt ur tarmslemhinnan från svin. Heparin är en fysiologisk mukopolysackarid som förekommer normalt i kroppen komplexbundet med proteiner.

Heparin hämmar blodets koagulation såväl *in vitro* som *in vivo*. Dess effekt baserar sig på sammverkan med kofaktorn antitrombin III, och påverkar flera steg i koagulationsprocessen. Heparin frisätter lipoproteinlipas vilket spjälkar triglycerider till fria fettsyror och glycerider.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En del av heparinnatrium neutraliseras vid intravenös administrering på grund av flera faktorer (trombocytfaktor 4, blodproteiner inklusive fibrinogen, retikuloendoteliala systemet) och utsöndras genom njurarna. Resten spädas ut, den här mängden som varierar på basis av plasmakoncentration och speciellt hematokrit, förenas med heparinets kofaktor (antitrombin III).

Heparinets halveringstid i plasma beror på dosering och är hos vanliga individer 90 min \pm 30 min. Vid tromboembolisk sjukdom är halveringstiden kortare.

Dessa olika parametrar av sammanverkan som gäller neutralisering, eliminering och kofaktorer varierar hos varje individ och individuellt vid olika tidpunkter. Heparin passerar inte moderkakan eller serosan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Metylparahydroxibensoat E218
Propylparahydroxibensoat E216
Natriumcitrat
Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnande har visats i 28 dagar vid 30°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, efter att den har öppnats, förvaras maximalt i 28 dagar vid 30°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden efter öppnande är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas: 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 5 x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma A/S
55 Industriparken
DK-2750 Ballerup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10219

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.5.1990

Datum för den senaste förnyelsen: 9.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.8.2020