

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Heparin LEO 5000 IE/KY/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää
hepariininatriumia vastaten hepariinia 5000 IE/KY.
Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Valmisteen kuvaus: 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. Elimistönulkoisen verenkierron ylläpito sydän- ja verisuonileikkausten sekä hemodialyysin yhteydessä.

Profylaktinen käyttö. Tromboosin ja keuhkoembolian ehkäisy leikkausten yhteydessä sekä raskaana olevilla, joilla on tromboositaipumus.

4.2. Annostus ja antotapa

Terapeuttinen käyttö.

Syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia. Hepariini annetaan ensisijaisesti jatkuvana iv-infusiona, mikäli mahdollista infuusiopumppua käyttäen. Hoito aloitetaan 5000 KY:n (1 ml 5000 IE/KY/ml) kerta-annoksella laskimoon. Tämän jälkeen annetaan 500 KY potilaan painokiloa kohden vuorokaudessa iv-infusiona Natr. chlorid. physiol. 0.9 % tai Glucos. physiol. 5 % -infusionesteessä. Hepariinivaikutusta tarkkaillaan 4 tunnin kuluttua esim. APTT-määrittelyksellä. 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 KY ja sen jälkeen 200 - 400 KY/kg/vrk. Myös iäkkäiden potilaiden hoidossa on annostuksessa noudatettava varovaisuutta. Hepariini voidaan vaihtoehtoisesti antaa intermittoivana iv-injektiohoitona. Tällöin vuorokausiannos voisi olla esim. 500 KY/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.

Syvä laskimotromboosi. Ensimmäisten 2 vuorokauden ajan annetaan ihon alle 25000 KY (1 ml 25000 IE/KY/ml) joka 12. tunti (yhteensä 4 ruisketta), sitten 3 vuorokauden ajan 12500 KY (0,5 ml) joka 12. tunti (6 ruisketta) ja tämän jälkeen 2 vuorokauden ajan 12500 KY kerran vuorokaudessa. Painavammat potilaat (yli 85 kg) saattavat tarvita 25000 KY joka 12. tunti 4 ensimmäisen

vuorokauden ajan (Robertson B: Nord Med 74: 994, 1965).

Intravaskulaarinen koagulaatio. Esim. 100 - 200 KY/kg/vrk jatkuvana iv-infuusiona. APTT-arvo saa olla korkeintaan 1,5 kertaa normaaliarvo. Suositellaan neuvottelua veren koagulaatioon erikoistuneen lääkärin kanssa.

Profylaktinen hoito:

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

Elimistönulkoisen verenkierron ylläpito sydän- ja verisuonileikkausten sekä hemodialyysin yhteydessä. Yksilöllinen annostus.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys hepariinille. Potilailla, jotka saavat hepariinia sairauden hoitoon eikä ennaltaehkäisyyn, on paikallinen / alueellinen puudutus elektiivisissä kirurgisissa toimenpiteissä vasta-aiheinen.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg /ml. Ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepariinin profylaktiseen käyttöön spinaali-/epiduraalianestesian tai spinaalipunktion yhteydessä saattaa hyvin harvoin esiintyä epiduraali,- tai spinaaliverenpurkauksia. Seurauksena voi olla pitkäaikainen tai pysyvä halvaus. Riski on suurempi käytettäessä puudutukseen epiduraalista tai spinaalikatetria tai kun samanaikaisesti käytetään lisälääkitystä, joka vaikuttaa hemostaasiin, esim. ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä., trombosyytti-inhibiittoreita tai antikoagulantteja. Tämä riski näyttää lisääntyvän myös traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä.

Päätettäessä viimeisen hepariiniannostuksen ja epiduraali- tai spinaalikatetrimin asettamisen tai poiston välistä aikaa, tuotteen farmakokineettinen profiili ja potilasprofiili tulee ottaa huomioon. Seuraavaa annos on mahdollinen vasta vähintään 4 tunnin kuluttua. Uutta annosta tulee lykätä, kunnes kirurginen toimenpide on suoritettu.

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

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

Koska valmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg /ml, varovaisuutta tulee noudattaa annostelussa imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille, koska bentsyylialkoholi voi aiheuttaa toksisia ja allergisia reaktioita (anafylaktoidi) tämän ikäisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia per 5000 IE/KY, eli se on periaatteessa natriumiton.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vältettävät yhdistelmät:

* Asetyyli­salisyyli­happo, (ja tästä olettamuksena myös muut salisylaatit systeemisesti):

Lisääntynyt verenvuotoriski (salisylaatit estävät trombosyyttien toiminnan ja vahingoittavat mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoa).

Muita kuin salisylaatteja suositellaan käytettäväksi kipu- ja kuumelääkitykseen.

* NSAID (systeeminen):

Lisääntynyt verenvuotoriski (ei-steroidiset tulehdusta estävät lääkkeet estävät trombosyyttien toiminnan ja vahingoittavat mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoa).

Mikäli yhdistelmää ei voida välttää, vaatii se huolellista valvontaa (kliinisesti ja laboratorionkokein).

* Tiklopidiini:

Lisääntynyt verenvuotoriski (tiklopidiini estää trombosyyttien toiminnan).

Ei suositella samanaikaista käyttöä, jos hepariiniannostus on korkea.

Matala hepariiniannostus (ehkäisevä hepariinihoito) tiklopidiinin kanssa käytettynä vaatii huolellista valvontaa (kliinisesti ja laboratorionkokein).

Varovaisuutta vaativat yhdistelmät:

* Peroraaliset antikoagulantit:

Lisää antikoagulanttivaikutusta. Yhdistelmähoidossa hepariinin kanssa protombiinin analyytitulokset ovat epätarkkoja.

Hepariinihoidon vaihtaminen peroraalisiin antikoagulantteihin:

- tehostettava kliinistä seuranta
- peroraalisten antikoagulanttien tehoa seurattaessa, verinäyte tulee ottaa ennen hepariinin annostusta, kun oraalista antikoagulanttia annostellaan jaksottain, tai mieluiten suositellaan käytettäväksi reagenssia, joka ei ole herkkä hepariinille.

* Kortikosteroidit (gluko-, systeeminen):

Hepariini lisää verenvuotoriskiä, joka on ominaista kortikosteroidihoidolle (mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvo, verisuonten hauraus) korkeilla annoksilla tai yli 10 vuorokautta jatkuneen hoidon aikana. Yhteiskäyttö on perusteltava: seuranta on tehostettava.

* Dextran 40 (parenteraalinen):

Lisääntynyt verenvuotoriski (Dekstraani 40 estää trombosyyttien toiminnan). Hepariiniannostus on suhteutettava tavalla, joka ei ylitä hypokoagulabiliteettia 1,5 kertaa enempää verrokkiin nähden yhdistelmähoidon aikana ja dekstraani 40-hoidon lopettamisen jälkeen.

4.6. Raskaus ja imetys

Hepariini ei läpäise istukkaa eikä erity äidinmaitoon.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole haitallista vaikutusta.

4.8. Haittavaikutukset

Useimmin raportoidut haittavaikutukset ovat verenvuotokomplikaatiot, ohimenevä trombosytopenia, ohimenevää maksaentsyymitasojen kohoamista, erilaisia ihoreaktioita. Allergisia reaktioita, ihonekroosia ja priapismia on raportoitu yksittäisissä tapauksissa.

Yleisiä tämän lääkeryhmän haittavaikutuksia, joita ei Heparin LEO -valmisteen käytön yhteydessä vielä ole raportoitu:

- ohimenevä alopesia
- osteoporosis pitkäaikaisen käytön jälkeen
- aldosteronin estyminen

Epiduraali,- tai spinaaliverenpurkaumia saattaa hyvin harvoin esiintyä hepariinin profylaktisessa käytössä spinaali- ja epiduraalianestesian ja lumbaalipunktion yhteydessä.

Nämä verenpurkaumat voivat aiheuttaa eriasteisia neurologisia oireita ja sairauksia, myös pitkäkestoista tai pysyvää halvausta. (kts. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Markkinoilletulon jälkeen saatujen tietojen perusteella haittavaikutusten kokonaisraportointiaste per arvioitu hoitokuuri on n. 4:100,000.

Erittäin yleinen	> 1/10
Yleinen	> 1/100 ja < 1/10
Melko harvinainen	> 1/1000 ja < 1/100
Harvinainen	> 1/10,000 ja < 1/1000
Erittäin harvinainen	< 1/10,000

Vaskulaariset häiriöt:

Erittäinen harvinainen: verenvuodot

Verenvuotokomplikaatiot, jotka voivat vaikuttaa mihin tahansa elimeen , erityisesti korkeiden annostusten ja pitkäaikaishoidon yhteydessä.

Veren ja lymfaattisen järjestelmän häiriöt:

Erittäin harvinainen: trombosytopenia

Hepariinista johtuvaa, luultavasti immuno-allergistyyppistä trombosytopeniaa (HIT) saattaa esiintyä. (Ks. Kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.)

Hepatobiliaariset häiriöt:

Erittäin harvinainen: transaminaasien määrä nousee

Yleiset ja paikallisreaktiot:

Erittäin harvinainen: Injektiopaikan reaktiot

Subkutaanisen injektion seurauksena saattaa esiintyä paikallista ärsytystä

Immuunijärjestelmän häiriöt:

Erittäin harvinainen: allergiset reaktiot.

Yksittäisiä tapauksia raportoitu.

Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt:

Erittäinen harvinainen: ihottuma

Erittäinen harvinainen: urtikaria

Erittäinen harvinainen: pruritus

Erittäinen harvinainen: ihonekroosi.

Eri tyyppisiä ihottumia on raportoitu, kuten erytematoottinen ja makulopapulaarinen ihottuma. Yksittäisiä ihonekroositapauksia on raportoitu.

Lisääntymisjärjestelmän ja rintoihin liittyvät häiriöt:

Erittäin harvinainen: Priapismi. Yksittäisiä tapauksia raportoitu.

4.9. Yliannostus

Vähäisen verenvuodon sattuessa hepariinihoito keskeytetään 1 - 2 tunniksi. Hepariinin vaikutus voidaan vakavan vuotokomplikaation yhteydessä kumota antamalla laskimoon protamiinisulfaattia. 1 mg protamiinisulfaattia neutraloi 1 mg:n (n. 100 IE/KY) hepariinia. Protamiinisulfaatin vaikutus kestää 2 - 4 tuntia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, 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 ko-faktorin, antitrombiini III:n kanssa ja kohdistuu useaan hyytymisprosessin tapahtumaan. Hepariini vapauttaa lipoproteiinilipaasia, joka pelkistää triglyseridejä vapaiksi rasvahapoiksi ja glyserideiksi.

5.2. Farmakokinetiikka

Suonensisäisesti annosteltuna osa hepariininatriumista neutralisoituu useiden tekijöiden johdosta (trombosyyttifaktori nro 4, veriproteiinit sisältäen fibrinogeenin, retikuloendotelialinen systeemi) ja poistuu munuaisten kautta. Loppuosa laimentuu, tämä määrä, joka vaihtelee plasmamäärän ja erityisesti hematokriitin mukaan yhdistyy hepariinin lisätekiijään (antitrombiini III). Hepariinin plasman puoliintumisaika on riippuvainen annostuksesta ja on tavallisilla yksilöillä 90 min. \pm 30 min. Puoliintumisaika on lyhyempi tromboemboolisen sairauden ollessa kyseessä. Nämä eri neutraloitumisen, eliminaation ja lisätekiijöiden 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, suolahappo (pH:n säätämiseen), injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta. Käyttöön otetun injektiopullon kesto aika on 4 viikkoa.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen injektiopullo: 5 x 5 ml, 5 x 10 ml.

6.6. Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10219

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.05.1990/ 09.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.09.2007