

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hepaflex 2,5 IU/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine on hepariininatrium 2500 IU/1000 ml

Elektrolyttisisältö mmol/l: Na⁺ 186, Cl⁻ 154, HPO₄²⁻ 16, sitraatti³⁻ 2.

Osmolaliteetti n. 330 mOsm/kg

Apuaine(et): natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, vedetön dinatriumfosfaatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Valmiste on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Koagulaation estävä aine sydänkirurgiassa, dialyysikoneen esitäyttö.

4.2 Annostus ja antotapa

Yksilöllinen ja keinomunuais- ja sydänkeuhkokoneiden käyttöohjeiden mukainen.

Hepariininatrium ei ole tehokas suun kautta annettuna, ja siksi hepariininatriumia ja 9 mg/ml natriumkloridi-infuusionestettä ei pidä antaa oraalisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Hepariininatriumia ei saa käyttää potilaille,

- joilla on vaikea trombosytopenia
- joille ei voida tehdä asiaankuuluvia veren hyytymistestejä, esim. kokoveren hyytymisaika tai osittainen tromboplastiiniaika (tämä vasta-aihe koskee vain täyden hepariiniannoksen)

- saaneita; yleensä ei ole tarpeen seurata hyytymisparametreja silloin, kun potilas saa pienemmän annoksen hepariinia)
- joilla on hallitsematonta verenvuotoa paitsi silloin, kun se johtuu DIC-oireyhtymästä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytettäessä ilmastoivia siirtolaitteita ilmastusaukko on suljettava ennen käyttöä.

Yliherkkyys

Sellaisille potilaille, joilla on todettu hepariiniyliherkkyys, valmistetta saa antaa vain selkeästi hengenvaarallisissa tilanteissa.

Verenvuoto

Jos potilas saa hepariinia, verenvuotoa voi esiintyä missä tahansa kehon osassa. Selittämätön hematokriitin lasku tai verenpaineen lasku tai muu selittämätön oire antaa aiheen epäillä verenvuotoa.

Hepariininatriumia on annettava äärimmäistä varovaisuutta noudattaen kohonneessa verenvuotoriskissä oleville potilaille. Esimerkkinä seuraavat vuotoriskiä lisäävät tilat:

- kardiovaskulaarinen: subakuutti bakteeritaalinen endokardiitti, vaikea hypertensio
- kirurgia: lannepiston, spinaalipuudutuksen tai suuren leikkauksen (etenkin aivo-, selkäydin- tai silmäleikkauksen) aikana tai heti sen jälkeen
- hematologia: sellaiset sairaudet, joihin liittyy lisääntynyt verenvuototaipumus, esim. hemofilia, trombosytopenia ja jotkut vaskulaariset purppurat
- gastrointestinaalinen: haavainen leesio ja jatkuva vatsan tai ohutsuolen tyhjennys letkulla
- muut: kuukautiset, maksasairaus, johon liittyy heikentynyt hemostaasi.

Kun hepariininatriumia annetaan terapeuttisia määriä, annoksen määrää säädellään toistuvilla veren hyytymistesteillä. Jos hyytymistesti viivästy kohtuuttomasti tai verenvuotoa esiintyy, hepariininatriumin käyttö lopetetaan välittömästi.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu jopa 30 prosentilla hepariinia saavista potilaista. Verihiutaleet on laskettava lähtötilanteessa ja silloin tällöin hepariinin antoaikana. Lievä trombosytopenia (verihiutaleita yli 100 E9/l) voi pysyä vakaassa tilassa tai korjautua, vaikka hepariinihoitoa jatkettaisiin. Kaikkia trombosytopeniapotilaita on kuitenkin seurattava tarkkaan. Jos verihiutaleiden määrä laskee alle 100 E9/l, tai jos tromboosi uusiutuu, hepariinivalmisteen käyttö on lopetettava ja tarvittaessa käytettävä jotain muuta antikoagulanttia.

Hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) (tromboosin kanssa tai ilman tromboosia)

HIT on vakava immuunivälitteinen reaktio, joka johtuu peruuttamattomasta verihiutaleiden aggregaatiosta. HIT voi kehittyä laskimo- ja valtimotromboosiksi (HIT-tromboosiksi). Tromboottiset

oireet voivat myös olla HIT:n ensioireita. Vakavia tromboembolisia oireita ovat syvä laskimotukos, keuhkoembolia, aivojen laskimotukos, raajaiskemia, aivohalvaus, sydäninfarkti, suoliliepeen tromboosi, munuaisten valtimotromboosi, ihokuolio, mahdollisesti amputaatioon johtava raajojen kuolio sekä kuolema.

Kun HIT diagnosoidaan tai sitä epäillään, kaikki hepariinatriumin käyttö (mukaan lukien hepariinihuuhtelut) on lopetettava ja käytettävä vaihtoehtoista antikoagulanttia. Hepariinatriumin käyttöä on vältettävä erityisesti 3-6 kuukautta HIT-diagnoosista (tromboosin kanssa tai ilman), ja kun potilaiden HIT-vasta-ainetestit ovat positiivisia.

Immuunivälitteisen HIT:n diagnoosi perustuu kliinisiin löydöksiin ja niitä täydentäviin laboratorio-kokeisiin, joilla vahvistetaan hepariininnatriumin vasta-aineet, tai hepariinatriumin aiheuttamaan verihiutaleiden aktivaatioon. Kun verihiutaleiden määrä laskee yli 50 % lähtötasosta, tulosta pidetään HIT:n merkinä. Verihiutaleiden määrä alkaa laskea 5–10 päivää hepariinatriumaltistuksen jälkeen herkästi altistuvilla yksilöillä, ja se saavuttaa alarajan 7–14 päivässä. Sen sijaan nopeutunut HIT voi ilmaantua erittäin pian (24 tunnin kuluessa hepariinatriumin käytön aloittamisesta) erityisesti sellaisilla potilailla, jotka ovat äskettäin altistuneet hepariinatriumille (edellisen kolmen kuukauden aikana). Tromboosin muodostuminen pian trombosytopenian toteamisen jälkeen on tunnusomainen löydös lähes puolelle kaikista HIT-potilaista.

Kaikkia trombosytopeniapotilaita on seurattava tarkasti. Jos verihiutaleiden määrä laskee alle 100 E9/l tai jos esiintyy toistuvia trombooseja, hepariinivalmisteen anto on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoisten antikoagulanttien käyttöä on harkittava, jos potilas tarvitsee jatkuvaa antikoagulaatiota.

Viivästynyt HIT

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (tromboosin kanssa tai ilman) voi esiintyä jopa useita viikkoja hepariinihoidon lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla on trombosytopenia tai tromboosi hepariinatriumin käytön lopettamisen jälkeen, myös HITin mahdollisuus pitää tutkia (tromboosin kanssa tai ilman).

Muut

Natriumioneja sisältäviä liuoksia on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen sellaisille potilaille, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, ja jotka ovat sellaisessa kliinisessä tilassa, johon liittyy edeema ja natriumretentio.

Natriumia sisältäviä liuoksia on annettava varoen potilaille, jotka saavat kortikosteroideja tai kortikotropiinia.

Liuosten anto laskimoon voi aiheuttaa nesteen ja/tai liuenneen aineen ylikuormituksen, joka voi johtaa seerumin elektrolyyttipitoisuuksien laimenemiseen, nesteylikuormitukseen, kongestioon tai keuhkoedeemaan. Laimentumisen riski on kääntäen verrannollinen injektoiden elektrolyyttipitoisuuteen. Nesteylikuormituksen riski, joka aiheuttaa ahtautumia sekä perifeeristä turvotusta tai keuhkoedeemaa, on suoraan verrannollinen injektoiden elektrolyyttipitoisuuteen.

Kaliumia sisältämättömien liuosten liiallinen anto voi aiheuttaa vakavan hypokalemian. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, valmisteen anto voi aiheuttaa natriumretention.

Vastustuskyky hepariinille

Vastustuskyvyn hepariinille on usein havaittu lisääntyneen, kun potilaalla on kuumetta, tromboosi, tromboflebiitti, infektio johon liittyy tromboositaipumusta, sydäninfarkti tai syöpä sekä leikkauksen jälkeen.

Verenvuotoja on raportoitu esiintyneen useammin yli 60-vuotiailla ja erityisesti naisilla. Kliinisten tutkimusten perusteella pienemmät hepariiniannokset voivat sopia näille potilailla.

Koko hepariinihoidon ajan on suositeltavaa ajoittain tarkistaa verihiutaleiden määrä, hematokriitti sekä ulosteen sisältämä verimäärä hepariinin antotavasta riippumatta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Hepariini voi pidentää yksivaiheista protrombiiniaikaa. Kun hepariininatriumia annetaan dikumarolin tai varfariininatriumin kanssa, verinäyte voidaan ottaa aikaisintaan viiden tunnin kuluttua viimeisestä laskimoannoksesta, jos halutaan saada kelvollinen protrombiiniaika.

Verihiutale-estäjät: Asetyylibutatsoni, dekstraani, fenylibutatsoni, ibuprofeeni, indometasiini, dipyridamoli, hydroksiklorokiini ja muut lääkkeet, jotka vaikuttavat verihiutaleiden paakkuuntumisreaktioihin (hepariinia saaneiden potilaiden pääasiallinen hemostaattinen puolustusmekanismi) voivat aiheuttaa verenvuotoa, ja niitä on annettava varoen hepariininatriumia saaville potilaille.

Muita yhteisvaikutuksia: Digitalis, tetrasykliinit, nikotiini tai antihistamiinit voivat osittain ehkäistä hepariininatriumin aiheuttamaa antikoagulaatiota.

Aminotransferaasitasojen (SGOT) [S-AST] ja SGPT [S-ALT]) huomattavaa kohoamista on havaittu suurella osalla potilaista (ja terveistä koehenkilöistä), jotka ovat saaneet hepariinia. Koska aminotransferaasimääritykset ovat tärkeitä sydäninfarktin, maksasairauksien ja keuhkoveritulpan erotusdiagnostiikassa, lääkkeiden (kuten hepariinin) aiheuttamaa kohoamista on tulkittava harkiten.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Hepariinin karsinogeenisia vaikutuksia ei ole tutkittu pitkäkestoisissa eläinkokeissa. Eläinkokeissa ei myöskään ole tutkittu mutageenisuutta eikä vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Lisääntymiseen liittyviä eläinkokeita ei ole tehty hepariininatriumilla. Yleisesti ei ole tiedossa, aiheuttaako hepariininatriumin raskauden aikainen käyttö vaurioita sikiölle, tai vaikuttaako hepariininatriumin käyttö lisääntymiskykyyn. Hepariininatriumia saa antaa raskaana oleville vain silloin, kun se on todella tarpeen.

Hepariini ei läpäise istukkaa eikä siirry äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Alhaisen hepariinikonsentraation takia ei-toivottujen hepariinivaikutusten riski on vähäinen.

Verenvuoto: Verenvuoto on hepariinihoidon yleisin komplikaatio. Liian pitkää hyytymisaikaa tai hoidonaikaista pientä verenvuotoa pystytään yleensä kontrolloimaan lopettamalla lääkkeen käyttö.

Jos antikoagulaatiohoidon aikana esiintyy maha-suolikanavan tai virtsatien vuotoja, taustalla voi olla piilevä leesio. Vuotoja voi esiintyä eri paikoissa, mutta tietyt verenvuodot voivat olla vaikeasti havaittavissa.

Lisämunuaisen verenvuotoa, josta on seurannut akuutti lisämunuaisen vajaatoiminta, on esiintynyt antikoagulaatiohoidon aikana. Siksi hoito pitää lopettaa jos potilaalle kehittyy akuutin lisämunuaisen verenvuodon ja vajaatoiminnan oireita. Korvaavan hoidon aloittamisen ei saa riippua diagnoosin varmistumisesta, sillä viivyttely akuutissa tilanteessa voi johtaa potilaan kuolemaan.

Munasarjojen (keltarauhasen) verenvuotoa on esiintynyt useilla hedelmällisessä iässä olevilla naisilla lyhyt- tai pitkäaikaisessa antikoagulaatiohoidossa. Tämä komplikaatio saattaa olla kohtalokas, jos sitä ei tunnisteta.

Vatsakalvontakaista verenvuotoa on raportoitu.

Trombosytopenia, hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ja hidastunut HIT.

Yleisimpinä allergisina reaktioina on raportoitu vilunväreitä, kuumetta ja nokkosihottumaa sekä harvemmin astmaa, allergista nuhaa, kyynelten eritystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua ja anafylaktisia reaktioita (myös sokkia). Erityisesti jalkapohjiin voi ilmaantua kutinaa ja kuumotusta.

Tietyt akuutit raajojen kivut, iskeemiset reaktiot ja sinerrys on aikaisemmin yhdistetty allergisiin vasospastisiin reaktioihin. Vielä ei ole selvitetty, ovatko nämä samanlaisia kuin trombosytopeniaan liittyvät komplikaatiot.

Lisäksi on raportoitu osteoporoosia suurten hepariiniannosten pitkäaikaisen käytön jälkeen, aldosteronisynteesin estymistä, ihonekroosia systeemisen annon jälkeen, pitkittynyttä ohimenevää hiustenlähtöä, priapismia ja uusiutuvaa hyperlipemiaa hepariininatriumin käytön loppuessa.

Merkittäviä aminotransferaasitasojen (SGOT [SAST] ja SGPT [S-ALT]) vaihteluita on havaittu suurella osalla potilaista (ja terveistä koehenkilöistä), jotka ovat saaneet hepariinia.

Hepariinihoidon harvinaisena häirtana voi esiintyä spinaalisen tai epiduraalisen anestesian yhteydessä spinaalialueen epiduraalisia verenpurkauksia.

Ihon alle annettava hepariininatriuminjektio voi aiheuttaa paikallista ärsytystä, punoitusta, lievää kipua, mustelmia tai haavaumia. Nämä komplikaatiot ovat paljon yleisempiä silloin, kun valmistetta annetaan lihakseen, mitä antotapaa ei suositella.

4.9 Yliannostus

Hepariiniyliannoksen yleisin oire on verenvuoto, jonka ensimmäisiä merkkejä voivat olla nenäverenvuoto sekä verinen virtsa tai uloste. Helposti ilmaantuvat mustelmat tai verenpurkaukmat voivat edeltää verenvuotoa.

Hepariinin nopean eliminoitumisen vuoksi riittää lievempien verenvuotojen yhteydessä hoidon keskeyttäminen 1–2 tunniksi.

Jos epäillään vakavaa verenvuotoa, hepariinin vaikutus neutraloidaan laskimoon annettavalla 1-prosenttisella protamiinisulfaatti-injektiolla. Protamiinisulfaattia saa antaa **enintään 50 mg hyvin hitaasti** 10 minuuttia kerrallaan. 1 mg protamiinisulfaattia neutraloi 100 IU hepariinia. Protamiinia tarvitaan vähemmän, kun hepariini metaboloituu ajan myötä. Vaikka hepariinin metabolia on monimutkainen, sen puoliintumisaika arvioidaan olevan 30 minuuttia laskimoinjektion jälkeen.

Protamiinisulfaatin antaminen voi aiheuttaa vakavia hypotensiivisiä ja anafylaktoidisia reaktioita. Koska useita anafylaksiaa muistuttavia kuolemaan johtaneita reaktioita on raportoitu, lääkettä saa antaa vain silloin, kun elvytysmahdollisuudet ja anafylaktoidisen sokin hoitomahdollisuudet on varmistettu.

Lisätietoja saa protamiinisulfaatin pakkausselosteesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeaineet, ATC-koodi: B01AB01 (hepariini).

Hepariini on luonnossa esiintyvä aine, joka estää veren koaguloitumisen. Baxterin hepariini on valmistettu sian suolen limakalvosta. Infuusionesteenä on fysiologinen keittosuolaliuos.

Vaikutusmekanismi: Estää veren hyytymistä välittömästi in vivo ja in vitro. Vaikuttaa monella hyytymisen tasolla. Tärkein on antitrombiini III -vaikutuksen voimistaminen trombiiniin ja Xa tekijään nähden.

5.2 Farmakokinetiikka

Biologinen puoliintumisaika on terapeuttisessa käytössä n. 90 min. lisääntyen annoksen lisääntyessä. Terapeuttinen seerumikonsentraatio: täysi heparinisoituminen 0,2 – 0,7 IU/ml.

Metabolia: inaktivoituu maksassa.
Erittyminen: virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei erityistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi	9,0 g/l
Dinatriumfosfaatti, vedetön	2,3 g/l
Sitruunahappomonohydraatti	0,4 g/l
Injektionesteisiin käytettävä vesi	ad 1000 ml

6.2 Yhteensopimattomuudet

Hepariiniliuokseen ei saa lisätä muita lääkkeitä.

Hepariini voi mahdollisesti muodostaa suoloja orgaanisten emästen kuten esim. kvarternäärin ammoniumionin kanssa, ja se voi sitoutua emäksisiin lääkkeisiin, esim. kiniiniin.

6.3 Kesto-aika

2 v.

6.4 Säilytys

15 – 25 °C

Päällyspussin poistamisen jälkeen liuos on käytettävä 3 vrk:n kuluessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 x 1000 ml Viaflex–muovipussissa, HDPE- tai polypropyleenipäällyspussissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Päällyspussi poistetaan vasta, kun liuosta aletaan käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Baxter S.A.
Boulevard Rene Branquart, 80
B-7860 Lessines, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10380

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.1990/27.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.4.2014