

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Heparin LEO 100 IE/KY/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää hepariininatriumia vastaten hepariinia 100 IE/KY.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi, metyyli parahydroksibentsoaatti, propyyli parahydroksibentsoaatti ja natrium.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Väritön tai kellertävä liuos

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Veren hyytymisen ehkäisy laskimokanyylissa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Suuntaa-antava annostusohje 1–2 ml hepariinia ruiskutetaan 2–3 kertaa vuorokaudessa laskimokanyyliin. Valmisteen alhaisesta hepariinipitoisuudesta johtuen hepariinin yleisvaikutukset ovat vältettävissä.

#### 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. Epiduraalikatetria 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 bentsyylialkoholimyrrykyksen 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 verihiutaleiden toimintaan tai verenhiutymisjärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kanssa on vältettävä tai seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hepariinin 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 ( $\leq 15\,000$  KY/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 ( $> 15\,000$  KY/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. Utta 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, vaatii tämä erityistä varovaisuutta ja tiheää seurantaa, jotta neurologisen toiminnan heikentymisen mahdolliset oireet ja merkit, kuten selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous), suolen tai rakon toimintahäiriöt, havaitaan. 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 verihiutalemäärä 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). Verihiutalemäärä 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. Hepariiniin 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 propyyliparahydroksibentsoaattia ja natriumia.

Metyyli- ja propyyliparahydroksibentsoaatti voivat aiheuttaa allergiareaktioita (mahdollisesti viiveellä) ja poikkeustapauksissa bronkospasmin.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg/ml. Yli 90 mg/kg/vrk bentsyylialkoholialtistuksesta johtuvien hengenvaarallisten toksisten reaktioiden riskin vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annostelussa imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 1.3 mmol (tai 29 mg) per 10 ml:n injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

#### **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. asetyylilisilyylihapo, 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).

Spinaalihematooman 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. Tämä säilytysaine voi läpäistä istukan.

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Kliinisiä tutkimuksia hepariinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **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 potilaille 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 vaikeusasteeltaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$

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

	Nokkosihottuma Kutina  *Muun muassa näitä erilaisia ihottumatyyppejä on ilmoitettu: erytematoottinen, yleistynyt, makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen ja kutiseva
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Osteoporoosi (pitkäaikaishoidon yhteydessä)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Priapismi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Pistokohdan reaktio
<b>Tutkimukset</b>	
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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, hepariiniryhmä, ATC-koodi: B01AB01

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

Heparini ehkäisee veren hyytymistä sekä *in vitro* että *in vivo*. Sen teho perustuu yhteisvaikutukseen kofaktorin, antitrombiini III:n, kanssa ja kohdistuu useaan hyytymisprosessin tapahtumaan. Heparini 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, retikuloendoteliaalinen systeemi) ja poistuu munuaisten kautta. Loppuosa laimentuu, tämä määrä, joka vaihtelee plasma-pitoisuuden 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. Heparini ei läpäise istukkaa eikä herakalvoja.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei lääkkeen määräämisen kannalta olennaisia prekliinisiä tietoja, jotka eivät jo sisälly 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 injektio pullon kesto aika on 4 viikkoa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Lasiampulli 10 x 2 ml, lasinen injektiopullo 10 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**

10218

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.11.2006

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.9.2014