

# 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, 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

#### 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-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 fysiologista 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä tai fysiologista 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

Hepariinivaikutusta tarkkaillaan 4 tunnin kuluttua esim. APTT-määrittelyllä. APTT-arvon pitää olla 2–3 kertaa normaaliarvoa korkeampi. Tuloksen perusteella tarkistetaan tarvittaessa annosta. Jos potilaalla on trombositopenia, 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.

#### *Intravaskulaarinen koagulaatio*

Esimerkiksi 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

##### *Elektiivinen kirurgia*

5000 KY 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 hemodialyysin 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 verihiutaleiden toimintaan tai verenhiyrytymisjärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kanssa on vältettävä tai seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hepariniin 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 spinaalikatettrin 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, vaaditaan erityistä varovaisuutta ja tiheää seuranta, 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 spinaalihematoomaan 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 lisämunuaisten 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 propyyli parahydroksibentsoaattia ja natriumia.

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

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa toksisia ja anafylaktoidisia reaktioita imeväisille ja enintään 3-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia per 5 ml:n injektioipullo, eli se on periaatteessa natriumiton.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muiden verenhiutymisjärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen anto voi lisätä Heparin LEO -valmisteen verenhiutymistä 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).

Spinaalihakematooman 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.

##### Fertiliteetti

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 elinjärjestelmittain, 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 terapeutin 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](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 lääkeaineet, hepariiniryhmä, 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 neutralisoi 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 tromboemبولisen 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

Metyyliparahydroksibentsoaatti 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 pakkauskoot

Lasinen injektio pullo: 5 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**

19.9.2014