

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lioton 1000 i.e./g gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g gela vsebuje 1000 i.e. heparina v obliki natrijevega heparinata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Metilparahidroksibenzoat (0,12 g v 100 g zdravila) in propilparahidroksibenzoat (0,03 g v 100 g zdravila) kot konzervansa.

Dišave neroli in eterično olje lavandina kot dišave, ki vsebujeta citral, citronelol, kumarin, d-limonen, farnezol, geraniol in linalol.

1 g gela vsebuje 233 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

Viskozen, brezbarven ali rahlo rumen, skoraj prozoren gel z aromatičnim vonjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomi obolenja površinskih krčnih žil, kot so bolečina, oteklina, modrice, eritem, pruritus. Akuten površinski tromboflebitis (omejen na dolžino približno 10 cm in ni ob vtočišču velikih ven). Zdravljenje in lajšanje oteklin in modric, kot sta neposredna in posredna poškodba mehkega tkiva, infiltrati ter lokalni edemi, podkožni hematomi, poškodbe mišično-tetivnih in kapsulo-ligamentnih struktur.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

Na prizadeto področje nanesite tanko plast gela v dolžini 3–10 cm dvakrat do trikrat na dan.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Lioton pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani.

Starejši bolniki, bolniki z okvarami jeter, bolniki z okvarami ledvic:

Za bolnike z okvarami jeter/okvarami ledvic in starejše bolnike prilagajanje odmerka ni potrebno, saj je sistemska biološka uporabnost topikalno uporabljenega heparina zanemarljiva.

Način uporabe

Zdravilo Lioton je za dermalno uporabo. Iztisnjeni gel na nepoškodovani koži (prizadetem mestu) nežno in enakomerno porazdelite s konico prsta.

V primeru lokalizirane poškodbe (hematom, infiltrat, edem) se zdravilo Lioton nanaša lokalno na prizadeto področje, dokler simptomi ne izginejo, vendar ne dlje kot 2 tedna (14 dni) brez zdravniškega nadzora. Daljša uporaba zdravila mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

V primeru začetnih simptomov venskega popuščenja (občutek težkih nog, bolečine v nogah, otekle noge) se lahko zdravilo Lioton nanaša lokalno na prizadeto področje na nogi ne dlje kot 2 tedna (14 dni). Daljša uporaba zdravila mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

V primeru kroničnega venskega popuščenja (širjenje krčnih žil, povrhnji periflebitis, povrhnji tromboflebitis) se lahko zdravilo Lioton nanaša lokalno na prizadeto področje na nogi 2 tedna (14 dni). Daljša uporaba zdravila mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

V primeru pooperativnega flebitisa krčnih žil in posledic odstranitve vene safene se lahko zdravilo Lioton nanaša lokalno na prizadeto področje 2 tedna (14 dni). Daljša uporaba zdravila mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Lioton ne smete nanašati na predele okoli oči, nosu in ust.

Zdravila Lioton ne smete uporabljati v primeru krvavitve, na odprtih ranah ali na sluznicah, ali na okuženih mestih v primeru gnojenja.

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat kot konzervansa, ki lahko povzročita alergijske reakcije (tudi zapoznele).

To zdravilo vsebuje dišave citral, citronelol, kumarin, d-limonen, farnezol, geraniol in linalol. Citral, citronelol, kumarin, d-limonen, farnezol, geraniol in linalol lahko povzročijo alergijske reakcije.

Zdravilo Lioton vsebuje etanol, ki lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja z drugimi zdravili po dermalni uporabi zdravila Lioton ni za pričakovati, saj je koncentracija zdravila v tkivu zelo majhna oziroma je sistemska biološka uporabnost (sistemska razpoložljivost) zanemarljiva.

Pediatrična populacija:

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Na voljo ni podatkov o učinku heparina po dermalni uporabi na plodnost.

Nosečnost

Heparin ne prehaja skozi placentno.

Podatkov o uporabi zdravila pri nosečnicah ni. Tako je pred uporabo zdravila v času nosečnosti potrebno pozorno pretehtati prednosti in tveganje zdravljenja.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o uporabi zdravila v času dojenja. Tako je pred uporabo zdravila v času dojenja potrebno pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lioton nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni po sledeči pogostnosti:

zelo pogosti:	$\geq 1/10$
pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki:	$< 1/10.000$
neznana pogostnost:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo redki: alergijske reakcije na heparin.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: pordelost kože, srbenje (zlasti, če je lokalna uporaba dolgotrajna), ki po prekinitvi zdravljenja običajno hitro izzveni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o pojavih prevelikega odmerjanja s pripravki heparina za dermalno uporabo. Po dermalni uporabi heparin gela lahko pričakujemo zanemarljivo sistemsko razpoložljivost heparina. Po dermalni uporabi heparin gela lahko pričakujemo, da ni vpliva na standardni koagulacijski test. Poročil o nenamernem zaužitju zdravila Lioton ni, zato ni posebnih nasvetov. Primerni so splošni podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antivarikozno zdravljenje, heparin

Oznaka ATC: C05BA03

Mehanizem delovanja

Heparin uvrščamo v heterogeno skupino glikozaminoglikanov z anionsko nerazvejanimi mukopolisaharidnimi verigami.

Sistemsko delovanje heparina

Heparin ima dobro znan antikoagulacijski učinek, ki se ga navadno uporablja pri antitrombotičnem zdravljenju. Heparin ne deluje trombolitično, saj ne raztaplja strdkov, ampak preprečuje povečevanje obstoječih strdkov z zaviranjem nadaljnjih procesov strjevanja in tako omogoči naravno prisotnim trombolitikom, da počasi raztopijo strdek.

Heparin deluje kot katalizator encima antitrombina, tako da pospeši nastanek nevtralnega kompleksa s trombinom in tako da zavira encimski učinek koagulacijskih faktorjev. Antitrombin zavira tako trombin kot tudi aktivno obliko drugih koagulacijskih faktorjev (XII, XI, IX in X) in tudi plazmin.

Heparin deluje tudi protivnetno.

Lokalno delovanje heparina

Poleg dobro znanega antikoagulacijskega delovanja, eksperimentalni farmakološki podatki kažejo, da perkutano uporabljeni heparin učinkuje tudi izrazito antiedemično, antioksidativno in antiflogistično. Antikoagulacijski učinek heparina nastane zaradi aktivacije inhibitorja antitrombina v plazmi. Ta α 2-globulin proteinazni inhibitor zaporedno inaktivira faktorje strjevanja krvi v intrinzičnem sistemu. Eden od faktorjev, ki se v sistemu nevtralizira, je kalikrein (aktiviran Fletcherjev faktor), ki v primeru aktivacije, sprošča bradikinin, ki je močni vazodilatator, povzročitelj bolečine in povečane prepustnosti kapilar. Kalikrein je kemotaktični reagent za neutrofilce, ki lahko te celice aktivira in poveča njihovo porabo kisika. Pri lokalni uporabi heparina na koži zato lahko pričakujemo olajšanje bolečine in vnetja.

Farmakodinamični učinki

Farmakološki podatki kažejo, da se po uporabi gela z natrijevim heparinatom volumen edema na zadnjih tačkah podgan, povzročene s karagenanom značilno zmanjša, zmanjša se tudi teža uporabljenih bombažnih pelet, s katerimi se povzroči granulom ter se pri podganah pomembno zmanjša volumen eksudata. Pri budrah se pri topikalni uporabi natrijevega heparinata pomembno zmanjša intenzivnost eritema povzročene z UV žarki.

Pri uporabi nizkih odmerkov heparina lahko pričakujemo olajšanje bolečine in vnetja, ki nastane zaradi periferne venozne bolezni in poškodb povrhnjih mehkih tkiv. Večina heparinov ali heparinoidov za lokalno uporabo lahko pospeši resorpcijo hematoma v mehkem tkivu ali prepreči ali zmanjša obsežnost nastajanja fibrinskega strdka po poškodbi endotelija ven.

Klinična učinkovitost in varnost

Dokazano je, da je topikalno uporabljen heparin v odmerku 1000 i.e./g boljši kot placebo pri zmanjšanju eritema, edema, pruritusa, otekanja ven, spontane in povzročene bolečine povezane z boleznijo povrhnjih ven in posrednih oziroma neposrednih poškodb mehkih tkiv. Ni značilnih sprememb v protrombinskem in delnem tromboplastinskem času.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Radiokemijske študije absorpcije po topikalni uporabi heparinoidov (mukopolisaharidni polisulfati) kažejo, da je med 0,3 in 4% uporabljenih mukopolisaharidov absorbiranih skozi različna tkiva (druga kot je zdravljeno področje) v času prvih 8 ur. Značilno je, da se absorbira med 1,7% in 4,6% heparina v 2 do 4 dneh. Študije na živalih so pokazale, da so mukopolisaharidi vezani intracelularno v podkožju. Vrh serumske koncentracije po kutani uporabi je pod vrednostjo praga za fiziološko pomembno koagulacijo.

Porazdelitev

Heparin se obsežno veže na lipoproteine z nizko gostoto, globuline (vključno na alfa globulin antitrombin) in fibrinogen. Poročali so, da se heparin *in vitro* veže na albumine. Heparin ne prehaja placente.

Biotransformacija

Heparin ima zelo kratek razpolovni čas. Heparin se večinoma presnovi z N-desulfacijo. Heparin naj bi se presnavljal v jetrih z encimom heparinaza in se nato izločil kot uroheparin. Vendar še ni bilo dokazano, da encim heparinaza obstaja v človeški krvi. Ledvice ne igrajo pomembne vloge pri izločanju heparina, saj razpolovni čas ostane enak pri okvarjeni ledvični funkciji. Očistek heparina iz plazme je 0,5 do 0,6 ml/kg/min. Smatra se, da pride do očistka zaradi prehoda heparina v nekatere zunaj vaskularne prostore, najverjetneje v celice retikuloendotelijskega sistema (RES).

Izločanje

Mukopolisaharid se izloča v urin deloma nespremenjen in deloma depolimeriziran, s krajšo molekulsko verigo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Akutni toksikološki testi pri miših in podganah kažejo, da ni lokalnega ali sistemskega toksičnega učinka tako po subkutani ali intraperitonealni uporabi natrijevega heparinata v visokih odmerkih (do 2000 mg/kg, kar je ekvivalentno 240 000 i.e./kg).

Ponavljajoči odmerki (do 12 tednov) velikih količin heparin gela na kožo podgan, kuncev in psov niso imeli lokalnega ali sistemskega vpliva, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju.

Topikalno uporabljen heparin gel pri brejih podganah in kuncih v času organogeneze ni vplivala na razvoj fetusa in ni povzročila okvar fetusa.

Na voljo ni podatkov o genotoksičnosti in kancerogenem potencialu heparina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prečiščena voda, 96 odstotni etanol, karbomeri, trolamin, dišava neroli (vsebuje linalol, d-limonen, geraniol, citral, citronelol in farnezol), eterično olje lavandina (vsebuje linalol, d-limonen, geraniol in kumarin), konzervansa metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo sta dve pakiranji, škatla s tubo po 50 g in škatla s tubo po 100 g gela, z različnima zaporkama. Zdravilo Lioton 50 g je na voljo v aluminijasti tubi z zaporko iz polipropilena.

Zdravilo Lioton 50 g je na voljo v aluminijasti tubi in s polietilensko zaporko.

Zdravilo Lioton 100 g je na voljo v aluminijasti tubi in s polipropilensko zaporko.

Zdravilo Lioton 100 g je na voljo v aluminijasti tubi in s polietilensko zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l.

Via Sette Santi 3

50131 Firenze, Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00927/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.02.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 20.06.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.04.2022