

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Heparin LEO 100 a.e./ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur heparínnatríum 100 a.e.

Hjálparefni með þekktu verkun:

Natríum (3,53 mg)

Bensýlalkóhól (10 mg)

Parahýdroxýbensóat

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Hettuglas með tærum litlausum eða gulum vökva, óskýjuðum og án sjáanlegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að fyrirbyggja blóðstorknun í bláæðanálum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Bláæðaleggjum og slíku er lokað með heparíntappa.

Ráðlagður skammtur: 0,5-2 ml af 100 a.e./ml, háð stærð æðaleggs, 1-2 sinnum á sólarhring eftir þörfum.

Við notkun einu sinni á sólarhring eða sjaldnar eru notaðar 1.000 a.e./ml.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Yfirstandandi ónæmisblóðflagnafæð (tegund II) af völdum heparíns eða saga um slíkt (sjá kafla 4.4).

Virk meiri háttar blæðing eða hættu á meiri háttar blæðingu. Blæðing er skilgreind sem meiri háttar ef hún uppfyllir eitt af eftirfarandi skilmerkjum:

- 1) Lífshættuleg blæðing.
- 2) Blæðing á svæði eða í líffæri sem fylgir mikil hættu (t.d. innan höfuðkúpu, í mænu, í auga, aftan lífhimnu, í lið, í gollurshúsi, í legi eða í vöðva með hólfahæilkenni (compartment syndrome).
- 3) Blæðing sem leiðir til þess að blóðrauðagildi fellur um 20 g/l (1,24 mmól/l) eða meira.
- 4) Blæðing sem krefst gjafar 2 eða fleiri eininga heilblóðs eða rauðra blóðfrumna.

Blóðeitrunarhjarþapelsbólga.

Sjúklingar, sem fá Heparin LEO sem meðferð en ekki í forvarnarskyni, mega ekki fá staðdeyfingu.

Auk þess má ekki nota Heparin LEO við innsetningu utanbastsleggs hjá sjúklingum sem eru á

meðferðarskömmtum af heparíni. Einungis má fjarlægja eða eiga við utanbastslegg þegar ávinnigurinn vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4).

Heparin LEO inniheldur 10 mg/ml af rotvarnarefninu bensýlalkóhóli. Það má ekki gefa fyrirburum og nýburum vegna hættu á andkafaheilkenni (gaspung syndrome).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við gjöf Heparin LEO hjá sjúklingum í blæðingarhættu.

Forðast skal samhliða notkun eða hafa náíð eftirlit við samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á starfsemi blóðflagna eða blóðstorkukerfið (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum sem gangast undir utanbastsdeyfingu, mænudeyfingu eða mænuástungu getur fyrirbyggjandi meðferð með heparíni örsjaldan tengst myndun margúls í utanbasti eða mænu, sem getur valdið því að lömun vari lengur eða verði varanleg. Áhættan eykst við notkun utanbasts- eða mænuleggja við deyfingu, þegar notuð eru samhliða lyf sem hafa áhrif á blóðstorkun ein og t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), blóðflöguhemjandi lyf eða segavarnarlyf og við áverka vegna ástungu eða endurtekinna ástungna.

Taka skal tillit til eiginleika lyfsins og ástands sjúklings þegar tekin er ákvörðun um tíma sem látinn er líða frá því síðasti heparínskammtur í forvarnaskyni (≤ 15.000 a.e./sólarhring) er gefinn þar til utanbasts- eða mænuleggur er settur inn eða fjarlægður. Ekki má leyfa að setja inn eða fjarlægja utanbasts- eða mænulegg fyrir en 4-6 klst. eftir síðustu heparíngjöf og ekki skal gefa næsta skammt fyrir en að minnsta kosti 1 klst. er liðin frá aðgerðinni. Þegar um er að ræða meðferðarskammta (> 15.000 a.e./sólarhring) má ekki leyfa að setja inn eða fjarlægja utanbasts- eða mænulegg fyrir en 4-6 klst. eftir síðustu heparíngjöf í bláæð eða 8-12 klst. eftir síðustu gjöf heparíns undir húð. Endurtekinni gjöf skal frestað þar til skurðaðgerð er lokið eða að minnsta kosti 1 klst. er liðin frá aðgerðinni.

Ef lækni ákveður að gefa segavarnarlyf í tengslum við utanbasts- eða mænudeyfingu skal gæta ítrustu árvekni og hafa títt eftirlit með sjúklingi með tilliti til einkenna um áhrif á taugakerfi, t.d. bakverk, skynjunar- eða hreyfiröskun (dofa eða máttleysi í neðri útlimum) og truflun á starfsemi þarma eða þvagblöðru. Þjálfar ætti hjúkrunarfræðinga í að greina slík einkenni. Gefa skal sjúklingum fyrirsmæli um að láta hjúkrunarfræðing eða lækni vita þegar í stað ef þeir verða varir við eitthvert af ofangreindum einkennum. Hefja verður tafarlaust greiningu og meðferð, þar með talið að létta þrýstingi af mænu, ef grunur er um einkenni sem benda til margúls í utanbasti eða mænu.

Heparín á ekki að gefa með inndælingu í vöðva vegna hættu á margúl. Vegna hættu á margúl skal forðast samhliða inndælingar í vöðva.

Vegna hættu á ónæmisblóðflagnafæð (tegund II) af völdum heparíns skal mæla blóðflagnafjölda áður en meðferð hefst og reglulega eftir það. Hætta skal meðferð með Heparin LEO hjá sjúklingum sem fá ónæmisblóðflagnafæð (tegund II) af völdum heparíns (sjá kafla 4.3 og 4.8). Blóðflagnafjöldi verður venjulega aftur eðlilegur innan tveggja til fjögurra vikna eftir að meðferð er hætt.

Heparín með lítinn sameindapunga má ekki nota í staðinn fyrir heparín þegar um ónæmisblóðflagnafæð (tegund II) af völdum heparíns er að ræða.

Heparínylf geta bælt seytingu aldósteróns úr nýrnahettum sem leiðir til kalíumhækkunar í blóði (sjá kafla 4.8). Áhættuþættir eru m.a. sykursýki, langvinn nýrnabilun, yfirstandandi efnaskiptablóðsýring, hækkað gildi kalíums í plasma við formeðferð, samhliða meðferð með lyfjum sem geta hækkað þéttni kalíums í plasma og langvarandi notkun heparíns (sjá kafla 4.5).

Mæla skal kalíumgildi hjá sjúklingum í áhættuhópi áður en meðferð með Heparin LEO er hafin og síðan fylgjast reglulega með henni. Heparíntengd kalíumhækkun í blóði gengur venjulega til baka þegar meðferð er hætt þó að nauðsynlegt geti verið að íhuga aðrar aðferðir ef metið er að

heparímedferðin sé lífsnauðsynleg (t.d. skerða kalíumneyslu og hætta meðferð með öðrum lyfjum sem gata haft áhrif á kalíumjafnvægi).

Heparin LEO inniheldur hjálparefnin bensýlalkóhól, metýl- og própýlhýdróbensóat og natríum. Metýl- og própýlhýdróbensóat geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum) og í undantekningartilvikum berkjukrampa.

Vegna hættu á banvænum eiturverkunum við útsetningu fyrir meira en 90 mg /kg/sólarhring af bensýlalkóhóli skal nota lyfið með varúð hjá ungbörnum og börnum að 3 ára aldri (sjá kafla 4.3).

Heparin LEO inniheldur 1,3 mmól (eða 29 mg) af natríum í hverju 10 ml hettuglasi og taka skal tillit til þess hjá sjúklingum á natríumskertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Segavarnandi verkun Heparin LEO getur aukist ef gefin eru samhliða lyf sem hafa áhrif á blóðstorkukerfið, t.d. lyf sem hafa hamlandi áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. acetylsalisýlsýra, önnur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf) og sértækir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI)), segaleysandi lyf, K-vítamínhemlar og virkjað prótein C og beinir hemlar storkuþátta Xa og IIa. Forðast skal notkun slíka samsetninga eða hafa náðið eftirlit með henni (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með heparín með tilliti til frjósemi.

Meðganga

Við segavarnarmedferð hjá þunguð konum er þörf á að sérfræðingur sé hafður með í ráðum.

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þessa að heparín valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Heparín fer ekki yfir fylgju og nota má Heparin LEO á meðgöngu ef þörf krefur.

Gæta skal varúðar vegna blæðingarhættu sérstaklega meðan á fæðingu stendur og við utanbastsdeyfingu (sjá kafla 4.3 og 4.4.).

Vegna hættu á margúl í mænu má ekki nota meðferðarskammta af heparíni hjá sjúklingum sem fá deyfingu á taugastofni (neuraxial anesthesia) (sjá kafla 4.3). Þess vegna skal ávallt fresta utanbastsdeyfingu hjá þunguðum konum þangað til að minnsta kosti 4-6 klst. eru liðnar frá gjöf síðasta meðferðarskammts af heparíni í bláæð og 8-12 klst. eru liðnar frá gjöf síðasta meðferðarskammts af heparíni undir húð. Þó má nota fyrirbyggjandi skammt svo lengi sem látnar eru líða að minnsta kosti 4-6 klst. frá því heparín var síðast gefið fram að innsetningu nálar eða leggs (sjá kafla 4.4).

Heparin LEO inniheldur bensýlalkóhól. Þetta rotvarnarefni getur borist yfir fylgjuþröskuld.

Brjóstagjöf

Heparín skilst ekki út í brjóstamjólk og má nota meðan barn er haft á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Heparin LEO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Útreikningur á tíðni aukaverkana grundvallast á heildargreiningu upplýsinga úr klínískum rannsóknum og frá aukaverkanatilkynningum.

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru blæðingar og roði.

Blæðingar geta orðið í hvaða líffæri sem er og eru mismunandi alvarlegar (sjá kafla 4.4.). Fylgikvillar geta komið fyrir sérstaklega við stóra skammta. Þótt meiri háttar blæðingar séu sjaldgæfar hefur í nokkrum tilvikum verið greint frá dauðfalli eða varanlegri fötlun.

Ónæmisblóðflagnafæð (tegund II) af völdum heparíns er sjaldgæf en vel þekkt aukaverkun í tengslum við heparínmeðferð. Ónæmisblóðflagnafæð (tegund II) af völdum heparíns kemur aðallega fram innan 5 til 14 daga eftir gjöf fyrsta skammts. Enn fremur hefur hraðvirku formi verið lýst hjá sjúklingum sem hafa áður fengið heparín. Ónæmisblóðflagnafæð (tegund II) af völdum heparíns getur tengst segamyndun í slagæð eða bláæð. Stöðva skal heparínmeðferð í öllum tilvikum ónæmisblóðflagnafæðar (tegund II) af völdum heparíns (sjá kafla 4.4).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur heparín valdið kalíumhækkun í blóði vegna vanseytingar aldósteróns. Sjúklingar í áhættuhópi eru m.a. þeir sem eru með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkun og einstakar aukaverkanir eru taldar upp eftir tíðni, algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

Mjög algengar ($\geq 1/10$)
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/1.00$)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Blóð og eitlar Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Blóðflagafæð, þ.m.t. blóðflagnafæð sem er ekki ónæmismiðluð (tegund I)
Ónæmiskerfi Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Bráðofnæmisviðbrögð Blóðflagnafæð af völdum heparíns (tegund II) Ofnæmi
Efnaskipti og næring Sjaldgæfar ($\geq 1/1.00$ til $< 1/100$)	Kalíumhækkun í blóði
Æðar Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Blæðing Margúll

Húð og undirhúð Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Roði Húðdrep útbrot* ofsakláði kláði * Greint hefur verið frá mismunandi tegundum útbrotu eins og roðakenndum útbrotum, útbreiddum dröfnuörðuútbrotum, örðuútbrotum og kláða
Stoðkerfi og stoðvefur Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Beinþynning (í tengslum við langvarandi meðferð)
Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Standþína
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Viðbrögð á stungustað
Rannsóknaniðurstöður Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Hækkun transamínasa Lenging á virkjuðum tromboplastín tíma (aPTT) umfram æskilegs virknibils

Börn

Öryggi sem komið hefur fram er eins hjá börnum og fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Mikilvægasta afleiðing ofskömmunar heparíns er blæðing.

Þar sem brotthvarf heparíns er hratt er nægjanlegt að stöðva meðferð þegar um litlar blæðingar er að ræða.

Þegar um alvarlega blæðingu er að ræða getur þurft að gefa mótefnið prótamínsúlfat. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf – Heparín-hópurinn, ATC-flokkur: B01AB01

Heparín LEO er lyf sem upprunið er úr svínunum og samanstendur af misleitri blöndu fjölsykrukeðja. Heparín verkar segavarnandi með því að auka hamlandi verkun andtrombíns á virkjaða storkuþætti, aðallega storkuþætti IIa og Xa.

5.2 Lyfjahvörf

Heparín verkar strax eftir gjöf í bláæð. Eftir gjöf undir húð næst hámarksstorkuhamlandi verkun í plasma eftir 4-6 klukkustundir og aðgengi er um 30%. Helmingunartími brotthvarfs er 60-90 mínútur, lengstur við stóra skammta. Heparín umbrotnar í lifur og skilst út í þvagi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við ofskömmun getur heparín aukið blæðingarhneigð, sem er vegna lyfhrifa þess, en það er annars mjög lítið eitrað.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð; natríumsítrat; bensýlalkóhól; metýlparahýdroxýbenzóat (E 218); própýlparahýdroxýbensóat (E 216); saltsýra (til stillingar á sýrustigi); vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda heparíni í innrennslisvökva sem innihalda amínóglýkósíða, lyf af flokki tetrasýklína, etýtrómýsín, vankómýsín, pólýmýxín, metisillín, hýrdókortisónsúkkínat, prómasínklóríð eða prómetasínklóríð.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir opnun:

Efnafræðilegt og eðlisfræðilegt geymsluþol eftir opnun er 28 dagar við 30°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði er geymsluþol allt að 28 dagar við 30°C. Annað geymsluþol og geymsluskilyrði eftir opnun er á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymsluskilyrði lyfs eftir opnun, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas.

Pakkningastærð:

10 x 10 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55

2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/14/002/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. janúar 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. maí 2020.