

1. LEGEMIDLETS NAVN

Heparin 5000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Heparinnatrium tilsvarende heparin 5000 IE.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse og behandling av tromboemboliske tilstander.
Antikoagulasjon ved bruk av kunstig nyre og hjerte-lungemaskin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1) Ved lungeemboli, akutt dyp venetrombose, disseminert intravaskulær koagulasjon uten blødningstendens anbefales "full heparinisering": Initialt 150 IE/kg som intravenøs injeksjon, deretter 400 IE/kg/24 timer som intravenøs infusjon. Behandlingen bør kontrolleres ved anerkjente laboratorieprøver. Dosen reduseres hos eldre pasienter: Menn over 70 år ca. 2/3 og kvinner over 70 år ca. 1/2 av full heparindose. Behandlingen bør foregå i minst 4-5 døgn, eller til adekvat oralt antikoagulasjonsnivå er nådd. Ved slimhinneblødninger, som kan forekomme ved plasmakonsentrasjoner over det terapeutiske området, bør dosen reduseres og infusjonen avbrytes f.eks. i 60-90 minutter. Fibrinolytisk behandling må ikke startes før 1-3 timer etter avsluttet heparininfusjon. Som intermitterende behandling: 40 000-60 000 IE intravenøst fordelt på 4-5 injeksjoner/døgn, eller 12 500-25 000 IE subkutan hver 12. time.

2) Ved disseminert intravaskulær koagulasjon med alvorlig trombocytopeni anvendes som regel halvparten av dosen nevnt under punkt 1 og som regel bør den initiale injeksjonen sløyfes.

3) Som tromboseprofylakse peri- og postoperativt gis heparin subkutan i lave doser. For å unngå lokal blødning må man injisere små volum gjennom tynne kanyler (morfinspiss) vinkelrett på en hudfold på abdomen eller øvre del av låret. Standarddosering: 5000 IE (70 IE/kg) ca. 2 timer før operasjonen og deretter 5000 IE hver 8.-12. time i 7 dager eller til pasienten er mobilisert. Hjerteoperasjoner: Varierende doser, men standarddose: 4 IE/ml infusjonsblod og 150 IE/kg når arteriekanylen legges og tilsvarende når infusjonen startes.

4) Ved tromboseprofylakse under graviditet bør heparindosen titreres ut med en anerkjent metode 2 timer etter injeksjon. Alternativt kan man anvende et skjema på 2-4 x 5000 IE per døgn. Pasienten bør tas inn til jevnlige kontroller.

Heparin 5.000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning

5) Ved hemodialyse gis 5000 IE initialt som intravenøs injeksjon, deretter 1000-2000 IE/time som kontinuerlig intravenøs infusjon så lenge dialysen varer (3-7 timer).

6) Som langtidsantikoagulasjonsbehandling (hvis orale K-vitaminantagonister ikke kan benyttes) kan heparin gis subkutan i 2, ev. 3 daglige doser. Pga. varierende heparinbehov over tid bør effekten jevnlig kontrolleres ved prøve tatt 2 timer etter en injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pågående eller tidligere immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.4).

Aktive alvorlige blødninger eller tilstander som disponerer for større blødninger.

Septisk endokarditt.

Hos pasienter som får heparin som behandling og ikke profylaktisk er lokalanestesi ved elektiv kirurgi kontraindisert. Hos pasienter som får behandlingsdoser med heparin er plassering av epiduralkateter kontraindisert. Fjerning eller forandring av et epiduralkateter bør kun skje hvis fordelene oppveier risikoen (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises når man gir Heparin til pasienter med blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Kombinasjon med legemidler som påvirker platefunksjonen eller koagulasjonen bør unngås eller overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Epidural-/spinalanestesi og lumbalpunksjon

Hos pasienter som gjennomgår epidural- eller spinalanestesi eller lumbalpunksjon, kan profylaktisk behandling med heparin i veldig sjeldne tilfeller være forbundet med epiduralt eller spinalt hematoma som resulterer i forlenget eller varig paralyse. Risikoen øker ved bruk av epidural- eller spinalkateter til anestesi eller ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen, som ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), blodplatehemmere eller antikoagulantia, samt ved traumatiske eller gjentatte punksjoner.

Ved bestemmelse av intervallet mellom den siste profylaktiske dose ($\leq 15\,000$ IE/dag) av heparin og plassering eller fjerning av epidural- eller spinalkateter, bør produktets egenskaper og pasientprofilen tas i betraktning. Plassering eller fjerning av et epidural- eller spinalkateter bør ikke tillates før 4-6 timer etter siste administrasjon av heparin og etterfølgende dose bør ikke gis før minst 1 time etter operasjon. Ved behandlingsdoser ($> 15\,000$ IE/dag) bør plassering eller fjerning av epidural- eller spinalkateter ikke tillates før 4-6 timer etter siste intravenøse heparindose eller 8-12 timer etter siste subkutane administrasjon. Readministrering bør utsettes til etter at det kirurgiske inngrepet er avsluttet, eller minst 1 time etter operasjon.

Hvis en lege beslutter å gi antikoagulerende behandling i forbindelse med epidural- eller spinalanestesi, skal det utvises spesiell årvåkenhet og pasienten må overvåkes nøye for tegn og symptomer på nevrologisk skade, som ryggsmertor, sensorisk eller motorisk svekkelse (følelsesløshet og svakhet i underekstremitetene) og dysfunksjon av tarm eller blære. Sykepleiere bør få opplæring i hvordan man oppdager slike tegn og symptomer. Pasienter bør instrueres til å melde fra til sykepleier eller lege umiddelbart hvis de opplever noen av disse symptomene. Ved mistanke om tegn eller symptomer på epiduralt eller spinalt hematoma må rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks.

Overvåking av effekt

Koagulasjonstiden, f.eks. APTT, og hemningen av trombin påvirkes av heparin. For overvåking av effekt anbefales anti-Xa metoden, eller APTT.

Pasienter som foretar kronisk hemodialyse med heparin trenger normalt bare noen få dosejusteringer og dermed noen få undersøkelser av APTT eller anti-Xa-nivåene. Pasienter som foretar akutt hemodialyse har et smalere terapeutisk doseringsområde og bør få omfattende overvåking.

Intramuskulære injeksjoner

Heparin skal ikke gis som intramuskulær injeksjon på grunn av risiko for hematom. På grunn av risiko for hematom bør samtidig intramuskulær injeksjon av andre midler også unngås.

Trombocytopeni

På grunn av risikoen for immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II) bør antall blodplater bestemmes før behandlingen starter og deretter regelmessig. Heparin må seponeres hos pasienter som utvikler immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.3 og 4.8). Antall blodplater vil vanligvis normalisere seg innen 2-4 uker etter seponering.

Lavmolekylært heparin bør ikke brukes som alternativ til heparin ved immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II).

Hyperkalemi

Heparin kan undertrykke den adrenale sekresjon av aldosteron, noe som kan føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8). Risikofaktorer inkluderer diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, pre-eksisterende metabolsk acidose, økning i serumkalium før behandling, samtidig behandling med andre legemidler som kan øke serumkalium, samt langvarig behandling med heparin (se pkt. 4.5). Hos risikopasienter bør kaliumnivået måles før behandlingen med Heparin starter og overvåkes regelmessig. Heparin-relatert hyperkalemi er vanligvis reversibel ved seponering, men hvis heparin-behandling anses som livsnødvendig, bør andre tiltak vurderes (f.eks. nedsatt kaliuminntak, seponering av andre legemidler som kan påvirke kaliumbalansen).

Hjelpestoffer

Heparin inneholder benzylalkohol, metyl- og propylhydroksibensoat og natrium som hjelpestoffer.

Metyl- og propylhydroksibensoat kan forårsake hypersensitivitetsreaksjoner (muligens forsinket) og unntaksvis bronkospasme.

Heparin inneholder 10 mg/ml av konserveringsmiddelet benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Intravenøs administrasjon av benzylalkohol er forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte («gasping syndrome»), og det bør ikke gis til spedbarn under 4 uker. Det er ikke kjent ved hvilken mengde benzylalkohol blir toksisk. På grunn av økt risiko for opphopning av benzylalkohol, skal dette produktet ikke brukes i mer enn en uke hos barn under 3 år.

Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Dette legemidlet inneholder 33 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1.7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den antikoagulerende effekten av heparin kan forsterkes ved samtidig administrering av andre legemidler som virker inn på koagulasjonssystemet, som legemidler som virker hemmende på platefunksjonen (f.eks. acetylsalicylsyre, andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)), trombolytiske midler, vitamin K-antagonister, aktivert protein C, direkte trombin-hemmere og dekstran. Slike kombinasjoner må unngås eller overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Antikoagulasjonsbehandling av gravide kvinner krever involvering av spesialister.

En stor mengde data på gravide kvinner (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av heparin. Heparin passerer ikke placenta og kan benyttes under alle trimestre av graviditeten, dersom klinisk nødvendig.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med økt risiko for blødning, spesielt under fødsel og epidural anestesi (se pkt. 4.3 og 4.4).

På grunn av risiko for spinalhematom er behandlingsdoser med heparin kontraindisert til pasienter som får nevroaksial anestesi (se pkt. 4.3). Derfor bør epiduralanestesi hos gravide kvinner alltid forsinkes inntil minst 4-6 timer etter den siste intravenøse behandlingsdosen med heparin, og 8-12 timer etter subkutan administrering av den siste behandlingsdosen med heparin. Profylaktiske doser kan gis så lenge det er en forsinkelse på 4-6 timer mellom siste dose heparin og plassering av nål eller kateter (se pkt. 4.4).

Heparin inneholder benzyalkohol, som kan forårsake metabolsk acidose. Dette konserveringsmidlet kan gå over i placenta.

Amming

Heparin utskilles ikke i morsmelk og kan benyttes under amming.

Heparin inneholder benzyalkohol, som kan forårsake metabolsk acidose.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på fertilitet for Heparin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Heparin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger er estimert ut fra en samlet analyse av data fra kliniske studier og spontanrapportering.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er blødninger og erytem.

Blødninger kan inntreffe i alle organer og ha ulik grad av alvorlighet (se pkt. 4.4). Komplikasjoner kan forekomme, spesielt ved administrering av høye doser. Selv om alvorlige blødninger er uvanlige, er det rapportert om dødsfall eller varig invaliditet i noen tilfeller.

Immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II) er en uvanlig, men godt kjent bivirkning i forbindelse med heparinbehandling. Immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II) skjer vanligvis mellom 5 til 14 dager etter første dose. Videre er det beskrevet en variant med tidligere manifestasjon hos pasienter tidligere eksponert for heparin. Immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II) kan assosieres med arteriell og venøs trombose. Heparin må seponeres i alle tilfeller av immunmediert heparin-indusert trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.4).

I sjeldne tilfeller kan heparin forårsake hyperkalemi på grunn av hypoaldosteronisme. Risikopasienter er spesielt pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Bivirkningene er listet etter MedDRA organklasser, og de enkelte bivirkninger er listet etter hyppighet med den oftest rapporterte bivirkning først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100$ og $< 1/10$

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ og $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10000$ og $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Trombocytopeni, inkl. ikke-immun heparin-assosiert trombocytopeni (type I)
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Anafylaktisk reaksjon, heparin-indusert trombocytopeni (type II), hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Hyperkalemi
Karsykdommer	
Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Blødninger, hematom
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Erytem
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Hudnekrose, utslett*, urtikaria, kløe *Ulike typer av utslett er rapportert, som erytematøst, generalisert, makulert, makulopapuløst, papuløst og kløende.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Osteoporose (ved langtidsbehandling)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Reaksjon på injeksjonsstedet
Undersøkelser	
Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Økning av transaminaser

Mindre vanlige: ≥1/1000 til <1/100	Aktivert partiell tromboplastintid (APTT) forlenges utover terapeutisk nivå
---------------------------------------	---

Pediatrisk populasjon

Den observerte sikkerhetsprofilen er lik hos barn og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den viktigste komplikasjonen ved overdose er blødning. Pga. heparinets raske eliminasjon er det ved mindre alvorlige blødninger tilstrekkelig å avbryte behandlingen. Alvorlige blødninger kan behandles med antidoten protaminsulfat. Pasientene bør overvåkes nøye.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blod og bloddannende organer, ATC-kode: B01A B01

Heparin er en naturlig forekommende antikoagulant og hemmer blodets koagulasjon nesten momentant *in vivo* og *in vitro*. Virker inn på flere trinn i koagulasjonen. Viktigst er potenseringen av antitrombin III-virkningen overfor trombin og faktor Xa.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Halveringstid: Den biologiske halveringstiden i plasma er i terapeutisk sammenheng ca. 90 minutter, øker med økende dose. Terapeutisk serumkonsentrasjon: Full heparinisering: 0,2-0,7 IE/ml. Metabolisme: Inaktiveres i leveren. Utskillelse: Gjennom urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning. Hepariner generelt er meget lite toksiske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzylalkohol
Metylparahydroxybenzoat
Propylparahydroxybenzoat
Natriumsitrat
Natriumklorid
Saltsyre (for pH justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Heparin bør ikke tilsettes infusjonsvæsker som inneholder aminoglykosider, tetracykliner, erytromycin, vankomycin og polymyxin.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Anbrutt pakning: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er blitt vist for 28 dager ved 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør anbrutt pakning oppbevares høyst 28 dager ved 30 °C. Andre lagringstider og oppbevaringsbetingelser ved bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass 5 ml

Pakningsstørrelse 5 x 5 ml, 10 x 5 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma AS
Martin Linges Vei 25
1364 Fornebu
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4189

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.01.1961

Dato for siste fornyelse: 03.01.2011

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2023