

1. LEGEMIDLETS NAVN

Heparin Panpharma 5000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 25 000 IE heparinnatrium (fra tarmslimhinnen fra svin). Hver 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 5000 IE heparinnatrium.

Hjelpestoffer med kjent effekt: benzylalkohol og natrium
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av dyp venetrombose og lungeemboli.
- I ekstrakorporal sirkulasjon og hemodialyse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Ved kontinuerlig intravenøs infusjon i 5 % glukose eller 0,9 % natriumklorid, eller ved intermitterende intravenøs injeksjon, eller ved subkutan injeksjon.

Ettersom effektene av heparin er kortvarige, anbefales administrering ved intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon fremfor intermitterende intravenøs injeksjon.

Dosering

Behandling av dyp venetrombose og lungeemboli:

Voksne:

Støtdose: 5000 enheter intravenøst (10 000 enheter kan være nødvendig ved alvorlig lungeemboli)

Vedlikeholdsdose: 1000–2000 enheter/time ved intravenøs infusjon (24 000 til 48 000 enheter i døgnet), eller 5000–10 000 enheter hver 4. time ved intravenøs injeksjon (30 000 til 60 000 i døgnet), eller 10 000–20 000 enheter hver 12. time subkutan

Eldre:

Dosereduksjon kan være tilrådelig.

Pediatrisk populasjon:

Støtdose: 50 enheter/kg intravenøst, uten å overskride dosen for voksne.

Vedlikeholdsdose: 15–25 enheter/kg/time ved intravenøs infusjon, eller 250 enheter/kg hver 12. time subkutan, eller 100 enheter/kg hver 4. time ved intravenøs injeksjon, uten å overskride dosen for voksne.

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol og skal ikke gis til barn (yngre enn 3 år) i mer enn en uke, eller til nyfødte (yngre enn 4 uker) med mindre det er nødvendig, se pkt. 4.4.

Nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon og trombocytopeni ikke forårsaket av heparin:
Det kan være nødvendig med en lavere dose.

Ved ekstrakorporal sirkulasjon

Voksne:

Hjerte-lunge-bypass:

Initialt 300 enheter/kg intravenøst, deretter justert for å opprettholde den aktiverte koagulasjonstiden (ACT) i området 400–500 sekunder.

Nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon og trombocytopeni ikke forårsaket av heparin:
Det kan være nødvendig med en lavere dose.

Eldre:

Det kan være nødvendig med en lavere dose.

Pediatrisk populasjon:

Standard behandlingsdoser skal gis til å begynne med. Påfølgende doser og/eller doseintervaller skal justeres individuelt i samsvar med endringer i koagulasjonstiden for trombin, koagulasjonstiden for fullblod og/eller aktivert partiell tromboplastintid.

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol og skal ikke gis til barn (yngre enn 3 år) i mer enn en uke, eller til nyfødte (yngre enn 4 uker) med mindre det er nødvendig, se pkt. 4.4.

Hemodialyse og hemofiltrasjon:

Voksne:

Initialt 1000–5000 enheter

Vedlikeholdsdose: 1000–2000 enheter/time, justert for å opprettholde koagulasjonstid >40 minutter.

Nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon og trombocytopeni ikke forårsaket av heparin:
Dosereduksjon kan være tilrådelig.

Eldre:

Det kan være nødvendig med en lavere dose.

Pediatrisk populasjon:

Standard behandlingsdoser skal gis til å begynne med. Påfølgende doser og/eller doseintervaller skal justeres individuelt i samsvar med endringer i koagulasjonstiden for trombin, koagulasjonstiden for fullblod og/eller aktivert partiell tromboplastintid.

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol og skal ikke gis til barn (yngre enn 3 år) i mer enn en uke, eller til nyfødte (yngre enn 4 uker) med mindre det er nødvendig, se pkt. 4.4.

Heparinresistens

Pasienter med endret heparinrespons eller heparinresistens kan ha behov for uforholdsmessig høye doser med heparin for å oppnå den ønskede effekten. Se også pkt. 4.4, Advarsler og forsiktighetsregler.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Nåværende (eller tidligere) heparinindusert trombocytopeni (type II).

De relative risikoene og fordelene ved heparin skal vurderes nøye hos pasienter med blødningstendens eller med et faktisk eller potensielt blødningssted, f.eks. diafragmabrokk, magesår, neoplasme, bakteriell endokarditt, retinopati, blødende hemoroider, mistenkt intrakraniell blødning,

cerebral trombose eller truende abort. Epiduralanestesi under fødsel hos gravide kvinner behandlet med heparin er kontraindisert.

Regional anestesi i elektive kirurgiske prosedyrer er kontraindisert fordi heparin i svært sjeldne tilfeller kan være forbundet med epiduralt eller spinalt hematoma, som fører til forlenget eller permanent lammelse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Heparin Panpharma skal brukes med forsiktighet hos pasienter med overfølsomhet overfor heparin med lav molekylvekt.

Blødning

Legemidler som påvirker blodplatefunksjon eller koagulasjonssystemet skal generelt ikke gis samtidig med heparin (se pkt. 4.5).

Heparin Panpharma skal ikke administreres intramuskulært på grunn av risikoen for hematoma.

Samtidige intramuskulære injeksjoner, lumbalpunksjon og lignende prosedyrer skal unngås på grunn av økt blødningsrisiko.

Det skal utvises forsiktighet når heparin administreres til pasienter med økt risiko for blødningskomplikasjoner og hypertensjon.

Hyperkalemi

Heparin kan undertrykke adrenal utskillelse av aldosteron og føre til hyperkalemi, særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, eksisterende metabolsk acidose, forhøyet plasmakalium eller pasienter som tar kaliumsparende legemidler. Risikoen for hyperkalemi ser ut til å øke med behandlingens varighet, men er vanligvis reversibel. Plasmakalium skal måles hos risikopasienter før heparinbehandling startes, og deretter overvåkes regelmessig, særlig hvis behandlingen forlenges utover ca. 7 dager.

Nevraksial blokkade

Hos pasienter som gjennomgår epidural eller spinal anestesi eller spinalpunksjon, kan profylaktisk bruk av heparin i svært sjeldne tilfeller være forbundet med epiduralt eller spinalt hematoma og føre til forlenget eller permanent paralyse. Risikoen er høyere ved bruk av epidural- eller spinalkateter for anestesi, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostase, som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, blodplatehemmere eller antikoagulanter og ved traumatisk eller gjentatt punksjon. Når det tas avgjørelser om intervallet mellom den siste administreringen av heparin i profylaktiske doser og plassering eller fjerning av epidural- eller spinalkateter, skal det tas hensyn til legemiddelegenskapene og pasientprofilen. Etterfølgende dose skal ikke gis før det har gått minst fire timer. Ny administrering skal utsettes til den kirurgiske prosedyren er fullført.

Dersom en lege skulle bestemme seg for å administrere antikoagulant i sammenheng med epidural eller spinal anestesi, skal det utvises ekstrem forsiktighet og hyppig overvåking for å registrere eventuelle tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse, som ryggsmerte, sensoriske og motoriske mangler samt tarm- eller blæredysfunksjon. Pasienter skal instrueres om å si fra til sykepleier eller kliniker umiddelbart hvis de opplever noe av dette.

Heparinindusert trombocytopeni

På grunn av risikoen for immunmediert heparinindusert trombocytopeni (type II) skal blodplattetallet måles før behandlingen starter og deretter periodisk. Heparin må seponeres hos pasienter som utvikler immunmediert heparinindusert trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.3 og 4.8). Blodplattetallet vil vanligvis normaliseres innen 2 til 4 uker etter seponering.

Heparinindusert trombocytopeni og heparinindusert trombocytopeni med trombose kan oppstå opptil flere uker etter seponering av heparinbehandling. Pasienter som presenterer trombocytopeni eller trombose etter seponering av heparin, skal vurderes for heparinindusert trombocytopeni og heparinindusert trombocytopeni med trombose.

Heparin med lav molekylvekt skal ikke brukes som et alternativ til heparin ved heparinindusert trombocytopeni (type II).

Benzylalkohol

Heparin Panpharma 5000 IE/ml inneholder 50 mg benzylalkohol i hvert 5 ml hetteglass, som tilsvarer 10 mg/ml oppløsning. Benzylalkohol kan gi toksiske og anafylaktoide reaksjoner.

Det skal utvises forsiktighet når heparin administreres til pasienter med svekket nyre- eller leverfunksjon, ettersom store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i pasientens kropp og forårsake metabolsk acidose.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrome») hos små barn, og død hos nyfødte.

Minimumsmengden med benzylalkohol der toksisitet kan oppstå, er ikke kjent. Derfor skal ikke Heparin Panpharma gis til nyfødte (yngre enn 4 uker).

På grunn av risikoen for akkumulering hos små barn skal ikke Heparin Panpharma gis i mer enn en uke til små barn (under 3 år).

Administrering av Heparin Panpharma til gravide og ammende kvinner skal vurderes. Dette er fordi store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i pasientens kropp og forårsake metabolsk acidose.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 23,5 mg natrium per hetteglass, som tilsvarer 1,18 % 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

Heparin kan forlenge ett-trinns protrombintiden. Når Heparin Panpharma gis med dikumarol eller warfarinnatrium, skal det derfor gå minst 5 timer etter den siste intravenøse dosen med heparin før det tas blodprøve, dersom man skal oppnå en gyldig protrombintid.

Den antikoagulante effekten av heparin kan forsterkes ved samtidig medisinerings med andre legemidler som påvirker blodplatefunksjonen eller koagulasjonssystemet, f. eks. blodplateaggregasjonshemmere, trombolytiske midler, salisylater, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, selektive serotoninopptakshemmere (SSRI-er), vitamin K-antagonister, dekstraner, aktivert protein C. Når en slik kombinasjon ikke kan unngås, kreves det nøye klinisk og biologisk overvåking.

Nitrater: Redusert heparinaktivitet har vært rapportert med samtidig intravenøs infusjon av glyceryltrinitrat.

Kombinert bruk med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister kan øke risikoen for hyperkalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av heparin hos kvinner med abortus imminens er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Data fra gravide kvinner indikerer ikke risiko for misdannelser eller føto/neonatal-toksitet forårsaket av heparin.

Heparin passerer ikke placenta og kan brukes under graviditet dersom det er klinisk nødvendig. Heparin Panpharma inneholder benzylalkohol (se pkt. 4.4). Dette konserveringsmidlet kan krysse placenta.

Epidural anestesi

Det skal utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med økt blødningsrisiko, særlig under barnefødsel og epidural anestesi (se pkt. 4.3 og 4.4). På grunn av risikoen for spinalt hematoma er behandlingsdosene med heparin kontraindisert hos pasienter som mottar nevraksial blokkade (se pkt. 4.3). Derfor skal epidural anestesi hos gravide kvinner alltid utsettes til 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 brukes så lenge det går 4–6 timer mellom den siste dosen med heparin og innsetting av nålen eller kateteret (se pkt. 4.4).

Amming

Heparin blir ikke utskilt i morsmelk hos mennesker, og kan brukes under amming.

Fertilitet

Det er ingen data om mulige effekter av heparin på fertilitet.

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

Blødning:

Blødning er den viktigste komplikasjonen som kan oppstå som følge av heparinbehandling. En svært forlenget koagulasjonstid eller mindre blødning under behandling kan vanligvis kontrolleres ved å seponere legemidlet. Man må være oppmerksom på at blødning i mage-tarm-kanalen eller urinveiene under behandling med antikoagulanter kan indikere at det finnes en underliggende, okkult lesjon. Blødning kan oppstå hvor som helst, men enkelte spesifikke blødningskomplikasjoner kan være vanskelig å oppdage.

Blødning i binyrene, med binyrebarksvikt som resultat, har oppstått under antikoagulasjonsbehandling. Derfor skal slik behandling seponeres hos pasienter som utvikler tegn og symptomer på akutt blødning i binyrene og binyrebarkinsuffisiens. Igangsetting av korrigerende behandling skal ikke avhenge av laboratoriebekreftelse av diagnosen, ettersom enhver forsinkelse ved en akutt situasjon kan føre til at pasienten dør.

Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (type II):

Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (type II) er en mindre vanlig, men godt kjent bivirkning forbundet med heparinbehandling. Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (type II) viser seg innen 5 til 14 dager etter den første dosen. En variant av en tidligere manifestering har vært beskrevet hos pasienter som tidligere hadde vært eksponert for heparin. Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (type II) kan være forbundet med arteriell og venøs trombose. Heparinbehandling skal seponeres ved alle tilfeller av immunmediert heparinindusert trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.4).

Andre vanlige bivirkninger er moderat og forbigående økning i transaminasenivåer (ASAT, ALAT) og gamma-GT.

Følgende bivirkninger har vært observert og rapportert under behandling med Heparin Panpharma med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger

Organklasse-system (SOC)	Frekvens			
	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		
Endokrine sykdommer			Hypo-aldosteronisme	Binyrebark-insuffisiens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Rebound hyperlipidemi	Hyperkalemi, Hypokalemi		
Karsykdommer	Blødning, Kontusjon			Epistakse
Hud- og underhuds-sykdommer		Alopesi, Hudnekrose		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Osteoporose		
Sykdommer i nyre og urinveier				Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Priapisme		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Reaksjon på injeksjonsstedet		
Undersøkelser	Økt alaninaminotransferase, Økt aspartataminotransferase			

Erytematøse noder, eller infiltrerte og noen ganger eksem-lignende plakk, på stedet for subkutan injeksjon er vanlig og oppstår 3–21 dager etter oppstart av heparinbehandling.

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 Statens legemiddelverk www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Blødning er det viktigste tegnet på overdose med heparin.

Ettersom heparin elimineres raskt, er seponering av behandling tilstrekkelig ved mindre blødninger. Ved alvorlig blødning kan heparin nøytraliseres med protaminsulfat injisert langsomt intravenøst. Ett mg protaminsulfat nøytraliserer omtrent 100 IE heparin. Nødvendig dose protaminsulfat er likevel avhengig av tidspunktet for administreringen av heparin og størrelsen på den gitte dosen.

Det er viktig å unngå overdosering av protaminsulfat fordi protamin selv har antikoagulerende egenskaper. En enkeltdose med protaminsulfat skal aldri overskride 50 mg. Intravenøs injeksjon av protamin kan forårsake et plutselig blodtrykksfall, bradykardi, dyspné og forbigående rødming, men disse kan unngås eller reduseres med langsom og forsiktig administrering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, ATC-kode: B01AB01

Heparin forebygger koagulering av blod *in vivo* og *in vitro*. Det forsterker hemmingen av flere aktiverte koagulasjonsfaktorer, inkludert trombin og faktor X.

Heparin er en mukopolysakkarid-polysvovelsyreester og består av glukosamin-N-svovelsyre og svovelsyreestere av glukuronsyre som er glykosidisk bundet til hverandre.

På grunn av den sterke negative ladingen danner heparin komplekser med enkelte proteiner, og endrer dermed deres biologiske egenskaper. Heparin virker som en katalysator for å øke hastigheten antitrombin III (heparin-kofaktor) nøytraliserer trombin og aktivert koagulasjonsfaktor X (Xa) med. Antitrombin III nøytraliserer generelt koagulasjonsfaktorene ved å langsomt og irreversibelt kompleksere støkiometrisk med dem. Når heparin er til stede, nøytraliserer det imidlertid disse faktorene nesten øyeblikkelig.

Heparin øker aktiviteten til antitrombin omtrent 700 ganger på grunn av kompleksdannelsen med heparin.

Aktivert antitrombin hemmer serinprotease, som også inkluderer koagulasjonsfaktor XIIa, XIa, Xa, VIIa og IIa. FVIIa er relativt svak, og FIIa (trombin) hemmes særlig sterkt av heparin-AT-kompleks. Selv lave doser med heparin akselererer hemmingen av AT (antitrombin) mot FIIa (trombin) og FXa. Dette forklarer den profylaktiske effekten av lavdose heparin for forebygging av tromboemboliske sykdommer. Den antikoagulerende effekten avhenger hovedsakelig av mengden AT tilgjengelig og konsentrasjonen av fibrinogen; visse blodplateingredienser (blodplatefaktor 4) nøytraliserer også heparin. Høye doser med heparin inaktiverer også overskuddstrombin og hindrer dermed at det dannes fibrin av fibrinogen. Heparin påvirker også blodplatefunksjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Heparin absorberes ikke fra mage-tarm-kanalen på grunn av molekylstørrelsen og den negative overflateladingen. Heparin Panpharma administreres via subkutan eller intravenøs injeksjon. Effekten av heparin starter umiddelbart etter intravenøs injeksjon, og innen 20 til 30 minutter etter subkutan injeksjon.

Distribusjon

Heparin bindes i utstrakt grad til plasmaproteiner (LDL, globuliner (særlig AT) og fibrinogen), distribusjonsvolumet hos voksne er oppgitt til ca. 0,07 l/kg.

Biotransformasjon

Biotilgjengeligheten er 100 %.

Eliminasjon

Etter parenteral administrering elimineres heparin fra blodet gjennom absorpsjon inn i det retikuloendoteliale systemet ved spalting i leveren (heparinase) og ved utskillelse via urinen hovedsakelig som depolymerisert, inaktivert heparin. Heparin skilles ut ved både glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon.

Den interindividuelle halveringstiden varierer mye, gjennomsnittlig halveringstid er oppgitt til 90 til 120 minutter og avhenger av dose, administrasjonsvei og lever- og nyrefunksjon, samt komorbiditeten. Halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) er kort, men øker med dosen (1/2–3 timer).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data som er relevante for forskriveren, utover det som allerede finnes i andre punkter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzylalkohol, natriumklorid, natriumhydroksid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 4.2 og 6.3

6.3 Holdbarhet

5 år

Holdbarhet etter anbrudd:

Kjemisk og fysisk stabilitet etter anbrudd er vist i 28 dager ved 20–35 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt kan legemidlet, når det er åpnet, oppbevares i maksimalt 28 dager ved høyst 25 °C. Andre oppbevaringstider og -betingelser under bruk er brukerens ansvar.

Holdbarhet etter fortynning:

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning i glukose 5 % og i 0,9 % natriumkloridoppløsning er vist i 48 timer ved 18–22 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider i bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning med 5, 10 eller 25 hetteglass med 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Hetteglass av type I eller type II, kapasitet på 5 ml, lukket med en gummipropp av klorbutylgummi med aluminiumshette som kan vippes av.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11980

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. mai 2019
Dato for siste fornyelse: 19. mars 2024

10. OPPDATERINGSDATO

24.05.2024