

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Heparin LEO 5000 IE/ ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller heparinnatrium motsvarande heparin 5000 IE.

Hjälpämnen med känd effekt:

Bensylalkohol 10 mg/ml

Metylparahydroxibensoat (E218) 1 mg/ml

Propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/ml

Natrium 6,5 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Terapeutiskt: Behandling av trombos och lungemboli där trombolytisk eller kirurgisk behandling ej är aktuell. Intravasal koagulation, peritendinitis crepitans.

Extracorporeal cirkulation i samband med hjärtkärlkirurgi samt hemodialys.

Profylaktiskt: Trombos- och lungemboliprofylax vid kirurgiska ingrepp. Trombosprofilax vid hjärtinfarkt och till gravida med trombosbenägenhet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Terapeutiskt

Djup ventrombos och lungemboli: I första hand bör heparin ges som kontinuerlig intravenös infusion, om möjligt med infusionspump. Initialt ges 1 ml (5000 IE) intravenöst som stötdos. Därefter ges 500 IE per kg kroppsvikt och dygn som intravenös infusion i fysiologisk koksaltlösning eller glukos 50 mg/ml. Heparineffekten kontrolleras efter 4-6 timmar med exempelvis APTT, som bör vara 2-3 gånger normalvärdet. Dosen justeras vid behov med ledning av APTT. Vid trombocytopeni, njur- eller leverinsufficiens ges initialt 2500 IE och därefter 200-400 IE per kg kroppsvikt och dygn med ledning av APTT.

Försiktighet bör även iakttas vid dosering till äldre patienter.

Alternativt kan heparin även ges som intermittent intravenös injektion: Förslagsvis 500 IE per kg kroppsvikt och dygn uppdelat på (4)-6 injektioner jämnt fördelade under dygnet. Heparineffekten kontrolleras exempelvis med APTT vid samma tidpunkt en gång dagligen omedelbart före en av injektionerna för att utesluta ackumulation. Heparinbehandlingen fortsättes vanligen minst 5-6 dygn.

Intravasal koagulation: Förslagsvis kontinuerlig intravenös infusion av 100-200 IE per kg kroppsvikt och dygn. Heparineffekten följes med APTT som ej bör överstiga 1,5 gånger normalvärdet. Kontakt med koagulationsexpert rekommenderas.

Peritendinitis crepitans: 15000 IE som intravenös injektion en gång dagligen tills besvären försvunnit, vanligen 3-4 dagar.

Profylaktiskt

Vid elektiv kirurgi: 5000 IE subkutan 2 timmar före operation och därefter 5000 IE subkutan 2-3 gånger per dygn tills patienten är mobiliserad, dock under minst 7 dygn.

*Vid extracorporeal cirkulation i samband med hjärtkärlkirurgi och vid hemodialys:
Individuell dosering.*

Behandlingskontroll

Heparinterapi i högdos medför ökad blödningsbenägenhet varför kontroll av koagulationstiden (t.ex. APTT) rekommenderas. Effekten av heparin kan momentant neutraliseras med Protamin. Bedöms det nödvändigt att ge heparin bör behandlingen följas med noggrann laboratoriekontroll. Reversibla stegringar av främst ALAT med även ASAT har rapporterats. Stegringen är maximal tredje till sextonde dagen efter behandlingens början.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Pågående eller tidigare immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.4).

Kraftig aktiv blödning eller riskfaktorer för kraftig aktiv blödning.

Septisk endokardit

Hos patienter som får heparin som behandling och ej profylaktiskt är lokalanestetika vid elektiv kirurgi kontraindicerad. Hos patienter som får behandlingsdoser av heparin, är införande av epiduralkateter kontraindicerat. Borttagning eller förändring av en epidural kateter bör endast göras om nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.4).

Heparin LEO innehåller 10 mg/ml av konserveringsmedlet bensylalkohol. Detta får ej ges till prematura/neonatala spädbarn på grund av risk för gasping syndrome (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas vid administrering av Heparin LEO till patienter med blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Kombinationen med läkemedel som påverkar trombocytfunktion eller koagulationssystemet bör undvikas eller noggrant övervakas (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som genomgår epidural eller spinal anestesi eller lumbalpunktion kan profylaktisk användning av heparin i mycket sällsynta fall sättas i samband med epiduralt eller spinalt hematom och långvarig eller permanent förlamning. Risken ökar vid användning av epidural eller spinal kateter för anestesi, eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen, t ex icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), trombocythämmare eller andra antikoagulantia samt vid upprepad punktion eller skada vid punktion.

Vid beslut om intervallet mellan den sista profylaktiska dosen ($\leq 15,000$ IE/dag) av heparin och insättning eller borttagande av epidural- eller spinalkateter, ska produktens egenskaper och patientens profil övervägas. Insättning eller borttagande av epidural- eller spinalkateter bör inte tillåtas förrän 4-6 timmar efter den sista administrationen av heparin och påföljande dos bör inte ges förrän minst 1 timme efter operation. Vid behandlingsdoser ($> 15,000$ IE/dag) bör insättning eller borttagande av epidural- eller spinalkateter inte tillåtas förrän 4-6 timmar efter den sista intravenösa heparindosen eller 8-12 timmar efter subkutan administration. Readministrering bör skjutas upp tills det kirurgiska ingreppet är över eller minst 1 timme efter operation.

Om en läkare, efter klinisk bedömning, beslutar att ge antikoagulantibehandling i samband med epidural- eller spinalanestesi, måste extrem vaksamhet iakttas och patienten måste övervakas frekvent

för att upptäcka eventuella tecken och symtom på neurologisk försämring såsom ryggont, sensoriska eller motoriska brister (domningar och svaghet i nedre extremiteterna) och dysfunktion av tarm eller urinblåsa. Sjuksköterskor bör utbildas för att upptäcka sådana tecken och symtom. Patienterna bör instrueras att omedelbart underrätta en sjuksköterska eller en läkare om de upplever något av dessa symtom. Om det finns misstanke om tecken eller symtom på epiduralt eller spinalt hematoma ska akut diagnostik och behandling omfattande dekompression av ryggmärgen initieras.

Heparin får inte administreras intramuskulärt då det finns risk för hematoma. På grund av risken för hematoma bör intramuskulär injektion av andra läkemedel också undvikas.

På grund av risken för immun-medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II), bör trombocytantalet mätas innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter. Behandling med Heparin LEO ska avbrytas hos patienter som utvecklar immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.3 och 4.8). Trombocytantalet normaliseras vanligtvis inom 2 till 4 veckor efter utsättning.

Lågmolekylärt heparin ska inte användas som ett alternativ till Heparin vid immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II).

Heparin kan hämma adrenal sekretion av aldosteron vilket leder till hyperkalemi (se avsnitt 4.8). Riskfaktorer är diabetes mellitus, kronisk njurinsufficiens, tidigare metabolisk acidosis, förhöjt plasmakalium före behandling, samtidig behandling med läkemedel som höjer plasmakalium samt långvarig behandling med heparin (se avsnitt 4.5). Plasmakaliumvärden bör mätas hos riskpatienter innan behandling med heparin startas och kontrolleras regelbundet därefter. Heparinrelaterad hyperkalemi reverserar normalt vid utsättning av behandlingen, men andra metoder kan behöva övervägas om heparinbehandlingen anses livräddande (t.ex. minskat intag av kalium, utsättning av andra läkemedel som kan påverka kaliumbalansen).

Heparin LEO innehåller metyl- och propylparahydroxibensoat, bensylalkohol och natrium som excipienter.

Metyl (E218)- och propylparahydroxibensoat (E216), kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i luftvägarna.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gasping syndrome") och ska inte användas hos spädbarn yngre än 4 veckor (se avsnitt 4.3). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd. På grund av risk för ackumulering av bensylalkohol bör inte läkemedlet användas längre än 1 vecka till barn (yngre än 3 år).

Extra försiktighet rekommenderas om höga doser bensylalkohol används, särskilt hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion på grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis). Höga doser får bara administreras om nödvändigt.

Heparin LEO innehåller 33 mg natrium per 5 ml injektionsflaska, motsvarande 1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den antikoagulerande effekten av heparin LEO kan förstärkas genom samtidig administrering av andra läkemedel som påverkar koagulationssystemet, såsom trombocyttaggregationshämmare (t.ex. acetylsalicylsyra, andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)), trombolytiska medel, vitamin-K-antagonister, aktiverat protein

C och direkta trombinhämmare. Sådana kombinationer skall undvikas eller övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Antikoagulantibehandling av gravida kvinnor kräver specialistvård.

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av heparin.

Heparin passerar ej placentan och kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med ökad risk för blödning, speciellt vid epidural anestesi och under förlossning (se avsnitt 4.3 och 4.4). På grund av risken för spinalt hematom är behandlingsdoser av heparin kontraindicerat hos patienter som får neuraxial blockad (se avsnitt 4.3). Därför bör epiduralanestesi hos gravida kvinnor alltid fördröjas tills minst 4-6 timmar efter den sista intravenösa behandlingsdosen av heparin och 8-12 timmar efter subkutan administrering av den sista behandlingsdosen av heparin. Profylaktiska doser kan användas så länge det finns en fördröjning på 4-6 timmar mellan den sista dosen av heparin och insättandet av nålen eller katetern (se avsnitt 4.4).

Heparin LEO innehåller bensylalkohol som kan orsaka ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis). Detta konserveringsmedel kan passera placentan.

Amning

Heparin utsöndras inte i bröstmjölk och kan användas under amning.

Heparin LEO innehåller bensylalkohol som kan orsaka ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Fertilitet

Det finns inga studier om heparins effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Heparin LEO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar baseras på en sammanslagen analys av data från kliniska studier och spontan biverkningsrapportering.

De vanligast rapporterade biverkningarna är hemorragi och erytem.

Blödningar kan förekomma i alla organ och av olika svårighetsgrad (se avsnitt 4.4). Komplikationer kan uppträda särskilt vid höga doser. Även om stora blödningar är ovanliga, har dödsfall eller bestående invaliditet rapporterats i några fall.

Immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) är en ovanlig men välkänd biverkning i samband med heparinbehandling. Immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) manifesteras inom 5 till 14 dagar efter den första dosen. En variant med tidigare manifestation har beskrivits hos patienter som tidigare exponerats för heparin. Immun-medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) kan vara associerad med arteriell och venös trombos. Heparinbehandling

måste avbrytas vid alla fall av immun-medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.4).

Heparin kan i sällsynta fall orsaka hyperkalemi pga hypoaldosteronism. Riskpatienter är framförallt de som lider av diabetes mellitus eller kronisk njursvikt eller (se avsnitt 4.4).

Biverkningar är listade enligt MedDRAs organsystem (SOC) och de enskilda listorna börjar med de vanligast rapporterade biverkningarna. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Trombocytopeni, inklusive icke immun heparin associerad trombocytopeni (typ I)
Immunsystemet	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Anafylaktisk reaktion Heparininducerad trombocytopeni (typ II) Hypersensibilitet
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hyperkalemi
Blodkärll	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hemorragi Hematom
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Erytem
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Nekros Utslag* Urtikaria Pruritus *Olika typer av erytematösa, spridda, makula, makulopapulösa, pustulösa och pruritiska hudutslag har rapporterats
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Osteoporos (vid långtidsbehandling)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Smärta vid injektionsstället
Undersökningar	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Förhöjda nivåer av transaminaser
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	APTT (Aktiverad partiell tromboplastintid) förlängd utom terapeutisk skala

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Sverige.

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Blödning är den huvudsakliga komplikationen vid överdosering. Eftersom heparin elimineras snabbt, är upphörande av behandling tillräcklig vid mindre blödningar.

Allvarliga blödningar kan kräva administrering av antidoten protaminsulfat. Patienterna ska övervakas noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blod och blodbildande organ

ATC-kod: B01AB01

Heparin, som normalt förekommer i kroppen komplexbundet till protein, är en starkt sur, sulfaterad glukosaminoglukan (mucopolysackarid) med antikogulationseffekt.

Heparin är natriumsaltet framställt ur tarmmukosa från svin. Heparin hämmar blodets koagulation såväl *in vitro* som *in vivo*. I kombination med co-faktorn, antitrombin III, påverkar heparin flera steg i koagulationsmekanismen. Heparin frisätter lipoproteinlipas vilket spjälkar triglycerider till fria fettsyror och glycerol. Heparin administreras intravenöst eller subkutant. Maximal antikoagulationseffekt uppträder inom några minuter efter intravenös injektion, efter 2-3 timmar vid långsam intravenös infusion och inom 2-4 timmar efter subkutan injektion.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Den biologiska halveringstiden i plasma kan vid terapeutiska nivåer uppskattas till mellan 1 och 2 timmar. Den är i viss mån individuell, ökar med given dos och är vidare beroende av bl.a. lever- och njurfunktion. Vid lungemboli synes en snabbare elimination av heparin ske.

Heparin passerar ej placenta.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det föreligger inga prekliniska data av säkerhetsmässig betydelse. Heparin har låg toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Benzylalkohol 10 mg/ml, metylparahydroxybensoat E218, propylparahydroxybensoat E216, natriumcitrat, natriumklorid, saltsyra (för pH-justerings), vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Heparin bör inte blandas med infusionsvätskor som innehåller aminoglykosider, tetracykliner, erytromycin, vankomycin och polymyxin.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnande har visats i 28 dagar vid 30°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, efter att den har öppnats, förvaras maximalt i 28 dagar vid högst 30°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden efter öppnande är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas 5 x 5 ml, 10 x 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma AB
Box 404
201 24 Malmö

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9600

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 februari 1981

Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-01-07