

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Heparine LEO 100 IE/ml oplossing voor injectie
Heparine LEO 5.000 IE/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Heparine LEO 100 IE/ml oplossing voor injectie:
iedere injectieflacon bevat 1.000 IE heparine natrium.

Heparine 5.000 IE/ml oplossing voor injectie:
iedere injectieflacon bevat 25.000 IE heparine natrium.

Hulpstoffen met bekend effect: benzylalcohol (10 mg/ml), methyl- en propylparahydroxybenzoaat en natrium (3,6 mg/ml en 6,5 mg/ml in Heparine LEO 100 IE/ml en 5.000 IE/ml respectievelijk).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Heparine LEO 100 IE/ml oplossing voor injectie: Heldere, kleurloze vloeistof.

Heparine LEO 5.000 IE/ml oplossing voor injectie: Heldere, kleurloze tot strokleurige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Heparinetherapie met hoge dosis

Diepe veneuze trombose
Longembolie

Heparinetherapie met lage dosis

Preventie van postoperatieve diepe veneuze trombose
Behandeling van diffuse intravasculaire stolling
Extracorporale bloedsomloop bij hartchirurgie
Extracorporale dialyse
In vitro anticoagulatie
Vrijhouden van ingaande intraveneuze canulae en catheters

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij heparinetherapie met hoge dosis zijn de eisen m.b.t. de posologie onderworpen aan interindividuele variaties en moet de dosering zorgvuldig aangepast worden op basis van het lichaamsgewicht, het klinische onderzoek en de labotesten, teneinde een optimaal therapeutisch effect te bekomen zonder risico op hemorragie.

De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) is de meest gebruikte labotest voor de monitoring van heparinetherapie met hoge dosis.

Samenvatting van de Productkenmerken

De geactiveerde stollingstijd (ACT) kan ook gebruikt worden en is bijzonder geschikt om toezicht te houden op de antistollingsactiviteit bij patiënten bij wie een extracorporale bloedsomloop toegepast wordt, aangezien deze test aan het bed van de patiënt kan worden uitgevoerd.

De therapeutische streefwaarde van de APTT bij heparinetherapie met hoge dosis ligt tussen 1,5 tot 2,5 maal de controlewaarde.

Voor de geactiveerde stollingstijd is de therapeutische streefwaarde 2 tot 3 maal de controlewaarde.

Bij toediening via continu intraveneus infuus moeten de coagulatie testen worden uitgevoerd vóór het begin van de therapie, om de 4 uur gedurende de eerste 2 dagen van het begin van de behandeling en daarna om de 24 uur.

Bij intermitterende intraveneuze toediening moeten de coagulatie testen worden uitgevoerd vóór het begin van de therapie, vóór de toediening van elke volgende inspuiting gedurende ± 2 dagen in het begin van de behandeling en daarna elke dag.

Het is niet nodig toezicht te houden op de coagulatie testen bij heparinetherapie met lage dosis aangezien de coagulatieparameters over het algemeen niet worden beïnvloed.

A. *Heparinetherapie met hoge dosis*

Toediening via continu IV-infuus

Een inspuiting van 5.000 IE via IV weg, gevolgd door een continu infuus van 20.000 tot 40.000 IE, verdund in een liter fysiologische oplossing, toegediend in 24 uur.

Toediening via intermitterende IV-inspuiting

De gebruikelijke aanvangsdosis is 10.000 IE via IV weg, gevolgd door 5.000 tot 10.000 IE om de 4 tot 6 uur. De IV-inspuitingen mogen onverdund of verdund in 50 tot 100 ml fysiologische oplossing worden toegediend.

Kinderen:

Bij toediening via continu intraveneus infuus is de aanbevolen aanvangsdosis 50 IE per kg, gevolgd door een infuus van 100 IE per kg om de 4 uur. Men kan ook om de 24 uur 20.000 IE per m² lichaamsoppervlakte toedienen via continu infuus.

Heparinetherapie met hoge dosis wordt over het algemeen gedurende 7 tot 8 dagen toegediend zowel bij diepe veneuze trombose als voor preventie van trombo-embolieën als gevolg van immobilisatie. Gewoonlijk wordt een coumarinederivaat toegediend als aflossing voor de heparinetherapie met hoge dosis. Gelijktijdige toediening van de twee producten is noodzakelijk tot een bevredigende respons op de coumarinederivaten wordt verkregen (verlenging van de protrombinetijd (PTT)).

B. *Heparinetherapie met lage dosis*

Behandeling van een diffuse intravasculaire stolling: de gebruikelijke aanbevolen dosis bedraagt 50 tot 100 IE per kg voor volwassenen en 25 tot 50 IE per kg voor kinderen, toegediend via continu intraveneus infuus of intraveneuze injecties om de 4 uur. Indien na 4 tot 8 uur geen enkele verbetering wordt vastgesteld, moet de toediening stopgezet worden.

Extracorporale bloedsomloop bij hartchirurgie: de gebruikelijke aanvangsdosis is voor volwassenen gelijk aan of hoger dan 150 IE heparine per kg. Een dosis van 300 IE per kg wordt dikwijls toegediend voor ingrepen van minder dan 1 uur, en 400 IE per kg voor ingrepen die langer dan 1 uur zullen duren.

Extracorporale dialyse: de instructies van de fabrikant van de uitrusting moeten zorgvuldig opgevolgd worden.

In vitro anticoagulatie:

- a. Bij bloedtransfusies worden gewoonlijk 7.500 IE heparine toegevoegd aan 100 ml van een 0,9% natriumchloride-oplossing; 6 tot 8 ml van deze oplossing worden aan 100 ml bloed toegevoegd.
- b. Bij bloedafnamen worden 70 tot 150 IE gevoegd bij 10 tot 20 ml totaal bloed.

Vrijhouden van ingaande intraveneuze canulae of catheter:

Voor routine gebruik wordt 1 à 2 ml van Heparine LEO 100 IE/ml oplossing toegediend in de canula of catheter 2 à 3 maal per dag.

Pediatische patiënten

Heparine LEO mag niet toegediend worden aan neonaten jonger dan 4 weken tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Heparine LEO 5.000 IE/ml moet intraveneus worden ingespoten.

Oplossingen met heparine mogen niet IM worden toegediend omwille van de frequentie van lokale secundaire bijwerkingen (pijn, prikkeling, bloeding rond de plaats van injectie).

Toediening van hoge doses moet bij voorkeur gebeuren via continu intraveneus infuus i.p.v. via intermitterende intraveneuze inspuiting aangezien in het eerste geval de antistollingsactiviteit stabiel blijft en er een vermindering is in hemorragische complicaties. Bij voorkeur moet een infusiepomp gebruikt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actuele of doorgemaakte immuungemedieerde, door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) (zie rubriek 4.4).

Actieve ernstige bloeding en risicofactoren voor ernstige bloeding (uitgezonderd wanneer deze te wijten zijn aan DIC) zoals:

- Ongecontroleerde ernstige hypertensie.
- Ulcus of geïlcereerde tumor van het maagdarmkanaal.
- Acute of subacute bacteriële endocarditis.
- Heelkundige ingreep (of verwondingen) van het centrale zenuwstelsel, ogen en oren.
- Cerebrale of retinale hemorrhagie.
- Abortus imminens.
- Retinitis diabetica.
- Ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Septische endocarditis.

Bij patiënten die heparine toegediend krijgen als behandeling eerder dan profylactisch, is locoregionale anesthesie in geval van electieve chirurgische ingrepen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien men vermoedt dat de patiënt overgevoelig is voor heparine, is het aangeraden een kleine testdosis toe te dienen vooraleer de behandeling te starten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Heparine LEO wordt toegediend aan patiënten met een bloedingsrisico (zie rubriek 4.3).

Indien er zich een hemorrhagie voordoet, moet de toediening van heparine onmiddellijk gestopt worden. Bij ernstige hemorrhagie, zie rubriek 4.9.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de trombocyt functie of het coagulatiesysteem beïnvloeden, moet vermeden of zorgvuldig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

Samenvatting van de Productkenmerken

Bij patiënten die epidurale of spinale anesthesie of een spinale punctie ondergaan, kan het profylactisch gebruik van heparine zeer zelden gepaard gaan met epiduraal of spinaal hematoom dat resulteert in langdurige of permanente verlamming. Het risico wordt groter bij het gebruik van een peridurale of spinale catheter voor anesthesie en bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bloedplaatjesinhibitoren of anticoagulantia, en door een traumatische of herhaalde punctie.

Bij de beslissing over de periode tussen de laatste toediening van heparine in profylactische doses (≤ 15.000 IE/dag) en de plaatsing of verwijdering van een peridurale of spinale catheter, moet rekening gehouden worden met de producteigenschappen en het profiel van de patiënt. De plaatsing of verwijdering van een peridurale of spinale catheter is niet toegestaan in de 4 tot 6 uur na de laatste toediening van heparine. Hertoediening moet uitgesteld worden tot minstens 1 uur na punctie/cathetermanipulatie of verwijdering.

Voor behandel doses (>15.000 IE/dag) is de plaatsing van een peridurale of spinale catheter niet toegestaan in de 4 tot 6 uur na de laatste intraveneuze toediening van heparine. Hertoediening moet uitgesteld worden tot minstens 1 uur na punctie/cathetermanipulatie of verwijdering.

Indien een arts beslist om anticoagulantia toe te dienen in het kader van peridurale of spinale anesthesie, dient extreme waakzaamheid en frequente controle uitgeoefend te worden om elk teken en symptoom van neurologische schade te detecteren, zoals rugpijn, gevoels- en motorische stoornissen (gevoelloosheid en zwakte in de onderste ledematen) en darm- of blaasstoornissen. Verpleegkundigen moeten opgeleid worden om dergelijke tekenen en symptomen te herkennen. Aan patiënten moet opgedragen worden onmiddellijk een arts of verpleegkundige te waarschuwen wanneer ze één van deze symptomen ondervinden. Wanneer er tekenen of symptomen van epiduraal of spinaal hematoom worden vermoed, dient een snelle diagnose en behandeling, inclusief ruggenmergdecompressie gestart te worden.

Wegens het risico op hematomen mag heparine niet intramusculair toegediend worden en moeten gelijktijdige intramusculaire injecties ook vermeden worden.

Heparine kan trombocytopenie veroorzaken door een direct effect (type I) of door een immuneeffect dat bloedplaatjes-aggregatie veroorzakende antilichamen produceert (type II). Bij de behandeling kunnen hierdoor bloedplaatjes aggregatie en trombose de bestaande aandoening verergeren. Wegens het risico op immuungemedieerde, door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) moet het aantal bloedplaatjes bepaald worden voor het begin van de behandeling en regelmatig daarna. Het gebruik van Heparine LEO moet gestaakt worden bij patiënten die immuungemedieerde, door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) ontwikkelen (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Het aantal bloedplaatjes zal gewoonlijk normaliseren binnen 2 tot 4 weken na stopzetting van de behandeling.

In geval van door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) mag heparine van laag moleculair gewicht niet gebruikt worden als alternatief voor heparine.

Heparineproducten kunnen de secretie van aldosteron door de bijnier onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8). Risicofactoren zijn onder meer diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, vooraf bestaande metabole acidose, een verhoogd plasmakaliumgehalte voor het begin van de behandeling, gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het plasmakaliumgehalte kunnen verhogen en langdurig gebruik van heparine (zie rubriek 4.5).

Bij risicopatiënten moet het kaliumgehalte gemeten worden voordat men de behandeling met Heparine LEO start en regelmatig daarna. Heparine-gerelateerde hyperkaliëmie is meestal omkeerbaar na stopzetting van de behandeling, hoewel het nodig kan zijn andere maatregelen te overwegen indien behandeling met heparine als levensreddend wordt beschouwd (bv. verminderde kaliuminname, stopzetting van andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen beïnvloeden).

Een epidurale catheter mag enkel verwijderd of gemanipuleerd worden wanneer het voordeel opweegt tegen het risico

Interferentie met laboratoriumtesten

Heparinetherapie met hoge dosis verlengt de gedeeltelijke tromboplastinetijd (PTT); bij toediening van orale anticoagulantia moet deze parameter minimum 4 tot 6 uur na intraveneuze toediening of 12 tot 24 uur na subcutane toediening bepaald worden.

Bij toediening via continu intraveneus infuus lijken de PTT-waarden niet beïnvloed te worden en kunnen bloedstalen worden genomen op elk moment van de infusie.

Heparine kan interfereren met de bepaling van broomsulfaleïne.

Heparine interfereert met de bepaling van serum-thyroxine door de methode van competitieve eiwitbinding. Het RIA en het PBI worden niet beïnvloed door heparine.

Indien heparine in vitro gebruikt wordt als anticoagulans, moet de bepaling van de leucocyten gebeuren binnen de 2 uur na de toediening van heparine.

Geen gehepariniseerd bloed gebruiken voor de bepaling van de sedimentatiesnelheid, voor de telling van de bloedplaatjes of voor het testen van de fragiliteit van de erythrocyten en de bepaling van het complement of van de iso-agglutinines.

Heparine LEO bevat benzylalcohol, methyl- en propylparahydroxybenzoaat en natrium

Methyl- en propylparahydroxybenzoaat kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen bronchospasmen.

Heparine LEO bevat 10 mg/ml van het bewaarmiddel benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom) en mag niet gebruikt worden bij neonaten jonger dan 4 weken (zie rubriek 4.2). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Gezien het risico op accumulatie van benzylalcohol mag dit geneesmiddel niet langer dan een week gebruikt worden bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Voor Heparine LEO 100 IE/ml

Heparine LEO bevat 36 mg natrium per 10 ml injectieflacon, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor Heparine LEO 5000 IE/ml

Heparine LEO bevat 33 mg natrium per 5 ml injectieflacon, overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het anticoagulerend effect van Heparine LEO kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die het coagulatiesysteem beïnvloeden, zoals middelen die de trombocytenfunctie remmen (bv. acetylsalicylzuur, andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)), trombolytische middelen, vitamine K-antagonisten, geactiveerd proteïne C en directe trombineremmers. Dergelijke combinaties moeten vermeden of zorgvuldig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van remmers van de bloedplaatjes-aggregatie zoals salicylaten, dipyridamol, en plasmavervangende geneesmiddelen zoals dextraan.

Het gebruik van intraveneus glyceroltrinitraat kan de anti-coagulerende werking van heparine verminderen.

Samenvatting van de Productkenmerken

Pediatrische patiënten

Het is niet bekend of de mate van interacties bij pediatrische patiënten gelijkaardig is aan die van volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De behandeling van zwangere vrouwen met anticoagulantia moet door een specialist gebeuren.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat heparine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Heparine gaat niet door de placenta en kan in alle trimesters van de zwangerschap worden gebruikt als dit klinisch noodzakelijk is.

Voorzichtigheid is geboden wegens het risico op een bloeding, vooral tijdens de bevalling en epidurale anesthesie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wegens het risico op een spinaal hematoom is het toedienen van behandel doses heparine gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxiale anesthesie krijgen (zie rubriek 4.3). Daarom moet epidurale anesthesie bij zwangere vrouwen steeds uitgesteld worden tot minstens 4 tot 6 uur na intraveneuze toediening van de laatste behandel dosis heparine. Profylactische doses mogen echter gebruikt worden voor zover een minimuminterval van 4 tot 6 uur tussen de laatste toediening van heparine en de plaatsing van de naald of catheter in acht wordt genomen (zie rubriek 4.4).

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol dat kan accumuleren en metabole acidose kan veroorzaken. Benzylalcohol kan de placentabarrière passeren. Vanwege de potentiële schade van benzylalcohol voor de foetus dient het voordeel van heparine voor de moeder tegen het potentiële risico voor de foetus te worden afgewogen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Heparine/metabolieten worden niet uitgescheiden in de moedermelk. Het conserveermiddel benzylalcohol dat in Heparine LEO aanwezig is, wordt echter waarschijnlijk in de moedermelk uitgescheiden en kan door een zuigeling geabsorbeerd worden. Benzylalcohol kan accumuleren en metabole acidose veroorzaken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer Heparine LEO aan een borstvoeding gevende moeder wordt toegediend. Als deze beschikbaar is, dient heparinenatrium oplossing voor injectie/infusie zonder conserveermiddel te worden geprefereerd.

Vruchtbaarheid

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd naar het effect van heparine op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Heparine LEO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn bloeding en erytheem.

Tabel met bijwerkingen

De schatting van de frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens afkomstig uit klinische studies en spontane meldingen.

Samenvatting van de Productkenmerken

De bijwerkingen zijn geordend volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen, waarbij de meest voorkomende bijwerking op de eerste plaats staat. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$

Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$

Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Trombocytopenie (type I en type II)
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Anafylactische reactie ^a (met inbegrip van anafylactoïde reacties en anafylactische shock) Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Hyperkaliëmie ^a
Bloedvataandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Bloeding Hematoom ^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak: ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Erytheem
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Huidnecrose ^a Uitslag ^{*a} Urticaria ^a Pruritus ^a Alopecie *Er zijn verschillende types uitslag gemeld zoals erythemateuze, gegeneraliseerde, maculaire, maculopapuleuze, papuleuze en pruritische uitslag.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Osteoporose ^a (in verband met langdurige behandeling)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Priapisme ^a
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	Reactie op de injectieplaats ^a
Onderzoeken	
Vaak: ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Verhoging van de transaminasen
Soms:	Verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd

($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)	buiten het therapeutisch bereik
--------------------------------	---------------------------------

^a Deze bijwerking werd spontaan gerapporteerd gedurende bewaking na het op de markt brengen en werd niet waargenomen gedurende klinische studies. De frequentie werd berekend op basis van de volgende regel: de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de frequentie is kleiner of gelijk aan $3/X$, waarbij X gelijk is aan 1798, het aantal patiënten blootgesteld gedurende klinische en epidemiologische studies.

^b Zeer zelden werden gevallen van epidurale en spinale hematomen gerapporteerd in associatie met gebruik van heparine in de context van peridurale of spinale anesthesie en van spinale punctie. Deze hematomen hebben verschillende gradaties van neurologische stoornissen veroorzaakt, waaronder langdurige of permanente verlamming (zie rubriek 4.4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloeding kan in elk orgaan optreden en kan wisselend in ernst zijn (zie rubriek 4.4). Er kunnen complicaties optreden, vooral wanneer hoge doses worden toegediend. Hoewel ernstige bloedingen ongewoon zijn, is in sommige gevallen melding gemaakt van overlijden of blijvende invaliditeit.

Immuungemedieerde, door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) is een ongewone, maar bekende bijwerking van behandeling met heparine. Immuungemedieerde, door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) treedt hoofdzakelijk op binnen 5 tot 14 dagen na toediening van de eerste dosis. Daarnaast is een snel optredende vorm beschreven bij patiënten die voordien aan heparine werden blootgesteld. Immuungemedieerde, door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) kan gepaard gaan met arteriële en veneuze trombose. In alle gevallen van immuungemedieerde, door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) moet de behandeling met heparine gestaakt worden (zie rubriek 4.4).

In zeldzame gevallen kan heparine hyperkaliëmie veroorzaken als gevolg van hypoaldosteronisme. Risicopatiënten zijn onder meer patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het waargenomen veiligheidsprofiel is vergelijkbaar bij kinderen en adolescenten. Er bestaat echter een verhoogd risico op toxiciteit wegens blootstelling aan benzylalcohol bij kinderen onder de 3 jaar (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Bloeding is de belangrijkste complicatie van overdosering.

Behandeling

Indien de bloeding niet ernstig is, volstaat het de behandeling stop te zetten, gezien heparine snel geëlimineerd wordt.

Bij meer ernstige bloedingen kan toediening van het antidotum protaminesulfaat nodig zijn. De patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen: heparinegroep
ATC Code: B01AB01

Heparine is een biologisch product dat zich normaal in het menselijke organisme bevindt; het bestaat uit een heterogeen mengsel van gesulfateerde mucopolysacchariden met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 12.000.

Heparine bindt zich aan antitrombine III en induceert in deze molecule een sterische conformatieverandering, met verhoging van het inhibitor-effect van deze laatste op trombine, geactiveerde factor X, factor IX, XI en XIII.

De inactivering van plasmine en kallikreïne wordt ook versneld.

Bovendien ontstaat er een zekere inhibitie van de bloedplaatjesaggregatie.

Bij hoge plasmaconcentraties (bij intraveneuze toediening) is het effect op de coagulatiefactoren het belangrijkste werkingsmechanisme.

Bij lage plasmaspiegels (bij subcutane toediening) is enkel de invloed op de bloedplaatjesaggregatie aantoonbaar.

Heparine bezit, in tegenstelling tot orale anticoagulantia, zowel in vitro als in vivo een anticoagulerend effect.

De verlenging van de coagulatietijd die heparine veroorzaakt, manifesteert zich onmiddellijk na toediening en blijft 4 tot 6 uur na intraveneuze toediening en ongeveer 12 uur na subcutane toediening behouden.

Heparine wordt sterk gebonden aan low density lipoproteïnen (LDL), aan globulines en aan fibrinogeen. Het product gaat niet over in de placenta en wordt niet opgenomen in de moedermelk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De eliminatie halfwaardetijd varieert van 1 tot 2,5 uur bij gezonde volwassenen. Bij ernstige nierinsufficiëntie is de halfwaardetijd van heparine verlengd.

Hoewel het metabolisme niet volledig gekend is, lijkt het product voornamelijk uit de bloedsomloop geëlimineerd te worden door het reticulo-endotheliaal systeem, of in het plasma geneutraliseerd door een aantal factoren zoals de bloedplaatjesfactor 4 en fibrinogeen, of in de lever gemetaboliseerd via transformatie tot uroheparine, wat een gedeeltelijk gedesulfateerde vorm van heparine is.

Een klein gedeelte van de dosis wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Heparine wordt niet geëlimineerd door hemodialyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar die van belang zijn voor de voorschrijvende arts en die niet elders in de tekst vermeld worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Heparine LEO 100 IE/ml : Benzylalcohol – Methylparahydroxybenzoaat –
Propylparahydroxybenzoaat – Natriumcitraat - Natriumchloride –
Zoutzuur (voor pH aanpassing) - Water voor injectie tot 1 ml.

Samenvatting van de Productkenmerken

Heparine LEO 5.000 IE/ml : Benzylalcohol – Methylparahydroxybenzoaat –
Propylparahydroxybenzoaat – Natriumcitraat– Natriumchloride –
Zoutzuur (voor pH aanpassing), geconcentreerd - Water voor injectie
tot 1 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De verdunning van heparine met

- 1) fysiologische oplossing (NaCl 0,9%)
- 2) Glucose 5%
- 3) Natriumbicarbonaat infusie 84 g/l
- 4) Vamine met glucose, Vitrum
- 5) Invertose
- 6) Ringer-glucose
- 7) Glucose 55 mg/ml
- 8) Ringer
- 9) speciale Ringer acetaat

blijft bij kamertemperatuur stabiel gedurende 24 uur.

Het product wordt best niet gemengd met andere geneesmiddelen.

Problemen van onverenigbaarheid kunnen voorkomen bij menging met amiodarone, bepaalde antibiotica, met analgetica en met psychotropen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik werd aangetoond voor 28 dagen bij 30°C.

Vanuit een microbiologisch standpunt mag het product, eenmaal geopend, maximaal 28 dagen beneden 30°C bewaard worden. Andere houdbaarheidstermijnen en bewaarcondities bij gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heparine LEO 100 IE/ml: doos met 10 injectieflacons van 10 ml van kleurloos glas.

Heparine LEO 5.000 IE/ml: doos met 1 en 50 injectieflacon(s) van 5 ml van kleurloos glas.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LEO Pharma N.V./S.A.
Duwijkstraat 17
B-2500 Lier
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Heparine LEO 100 IE/ml oplossing voor injectie: BE183942
Heparine LEO 5.000 IE/ml oplossing voor injectie: BE013587

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 april 1962
Datum van laatste verlenging: 17 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2025